



HAL
open science

Limites des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants

David Matelot

► **To cite this version:**

David Matelot. Limites des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2015. Français. NNT : 2015REN1B028 . tel-01308522

HAL Id: tel-01308522

<https://theses.hal.science/tel-01308522v1>

Submitted on 28 Apr 2016

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

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



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Biologie et sciences de la santé

Ecole doctorale Vie-Agro-Santé
présentée par

David Matelot

Préparée à l'unité de recherche INSERM LTSI UMR 1099
Laboratoire de Traitement du Signal et de l'Image – Equipe SEPIA
UFR Médecine

**Limites des
adaptations
cardiovasculaires
des sportifs
endurants**

**Thèse soutenue à Rennes
le 14 décembre 2015**

devant le jury composé de :

Stéphane DOUTRELEAU

MD PhD HDR, CHU Grenoble / *rapporteur*

Philippe OBERT

PR UFR APS Avignon / *rapporteur*

Yann LE MEUR

PhD, INSEP / *examineur*

Jacques PRIOUX

PR, ENS Rennes / *examineur*

Axel URHAUSEN

MD PhD, CH de Luxembourg / *examineur*

Hassane ZOUHAL

PR, UFR APS Rennes / *examineur*

Nathalie VILLE

MCF, UFR APS Rennes / *codirectrice de thèse*

François CARRÉ

PU PH, CHU de Rennes / *directeur de thèse*

Résumé

Cette thèse visait à explorer trois limites des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants. Les athlètes endurants bradycardes ont-ils un risque augmenté de présenter des syncopes réflexes et des particularités électrocardiographiques par rapport à leurs homologues non bradycardes ? Commencer un entraînement après 40 ans est-il trop tard pour espérer améliorer sa santé cardiovasculaire ? La fatigue cardiaque retrouvée à l'issue d'efforts longs et intenses chez les coureurs à pied est-elle également induite par des efforts pratiqués essentiellement avec les bras comme le canoë-kayak ou par les efforts pratiqués par les militaires durant leurs stages intensifs ?

Tout d'abord, l'étude BRADY suggère que chez des athlètes endurants de même niveau qui diffèrent uniquement par leur FC de repos (44 vs 61 batt.min⁻¹) les bradycardes ne sont pas plus à risque de syncopes réflexes ni de particularités électrocardiographiques que les non bradycardes. L'hypertrophie cardiaque, plus importante chez les bradycardes, pourrait jouer un rôle central dans le développement de la bradycardie du sportif.

Deuxièmement, l'étude COSS suggère que commencer un entraînement en endurance après 40 ans n'est pas trop tard pour être en meilleure santé cardiovasculaire à 60 ans. En effet le $\dot{V}O_2$ max, la FC de repos ainsi que la balance sympathovagal ne diffèrent pas chez des seniors de 60 ans ayant commencé à s'entraîner avant 30 ans de chez ceux ayant commencé après 40 ans. Ces indices de la santé cardiovasculaire étaient meilleurs dans ces deux groupes par rapport aux personnes n'ayant jamais suivi d'entraînement en endurance. Seul un entraînement initié avant 30 ans semble cependant apporter certains bénéfices vasculaires à l'effort, bénéfices non retrouvés chez les seniors ayant commencé après 40 ans.

Enfin, l'étude FACEFI visait à évaluer les conséquences cardiaques de 3 types d'efforts : 3 semaines d'entraînements intenses en canoë-kayak au pôle France de Cesson-Sévigné, 24h d'un stage d'aguerrissement chez des élèves des Écoles de Saint-Cyr Coëtquidan, et 4 jours d'un stage chez les Commandos de Marine. Seule une partie des résultats obtenus chez les Commandos de Marine a été analysée. Ils indiquent qu'un stage commando de 3 jours et 3 nuits finalisé par une marche forcée de 20 km en portant une charge de 20 kg ne semble pas altérer ni les dimensions ni les fonctions cardiaques. La durée relativement faible de l'effort ($< 2h45$), le très bon niveau d'entraînement des sujets, ainsi que la composante en résistance importante des efforts réalisés, peuvent expliquer ces résultats.

Abstract

This PhD Thesis aimed to answer three limits related to cardiovascular adaptations in endurance athletes. Are bradycardic endurance athletes more at risk of reflex syncope and of ECG abnormalities than their non-bradycardic counterparts? Is 40 years old too late to start endurance training in order to improve cardiovascular health in later life? Cardiac fatigue has been shown after long-term intense running events, but do canoeing or military training induce the same alteration?

First, BRADY study showed that endurance-trained bradycardic athletes are not more prone to reflex syncope or ECG abnormalities than their non-bradycardic peers. Our results suggest that cardiac hypertrophy may be, at least in part, responsible for the development of training-induced bradycardia.

Second, COSS study showed that commencing structured endurance training after 40 years of age is powerful enough to induce beneficial alterations in $\dot{V}O_2$ max, resting HR, and autonomic status that match those observed in individuals who commenced training prior to 30 years of age. However, only endurance training commenced before 30 years old provides enhancement of certain vascular adaptations during exercise.

Last, preliminary results of FACEFI study showed that a 4-day military selection camp does not lead to cardiac fatigue. The relative short duration of the last exercise ($< 2h45$), the high level of training of the subjects, and the important strength-related part of the exercises may explain the lack of cardiac fatigue. Data from 3 weeks of canoeing training and 24h of military training in other groups of athletes are in process.

À Gégé, le prof.

J'aurais tellement aimé que tu relises cette thèse Gégé..

À tout l'équipage : Aristide, Marif, Marie-jo, Lolo, Roro,
et à tous les autres membres qui se reconnaîtront, la liste serait trop longue..
Pour m'avoir toujours soutenu dans mes projets et m'avoir permis de maintenir le cap.

J'espère que ce manuscrit et ce 14 décembre 2015 (enfin!)
vous aideront à mieux comprendre ce que je fais quand « je cherche ».

J'espère aussi que vous saurez vous sentir associés
au travail présenté car vous êtes pour beaucoup dans celui-ci.

Bien entendu à tous les sportifs, les rêveurs, les gourmets, les voyageurs,
les fous, les dragueurs, les esthètes, les bosseurs, les musclés, les poètes, les barjots,
et surtout à tous les autres que j'ai eu la chance de rencontrer pendant ces années.

Cette bande de potes irremplaçables qui a évidemment compté,
et qui compte toujours énormément.

À Anna pour m'avoir inspiré et stimulé durant ces derniers mois de rédaction.

L'aventure doctorale se termine pour moi.

J'espère que des vents favorables nous emmèneront vers d'autres horizons..

Remerciements

Merci à Stéphane DOUTRELEAU et à Philippe OBERT d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. J'en suis sincèrement très honoré. Merci également à Benoît BIDEAU, Yan LE MEUR, Jacques PRIOUX, Axel URHAUSEN et Hassane ZOUHAL pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci à Marie-Françoise PRIGENT, aux entraîneurs et aux athlètes du pôle France de canoë-kayak de Cesson-Sévigné pour nous avoir ouvert leurs portes pendant 3 semaines et pour avoir accepté d'adapter leurs emplois du temps pour nos tests.

Un grand merci au Docteur Jean-Michel LE MASON, Médecin inspecteur Régional de la Police Nationale, pour l'intérêt très enthousiaste qu'il porte à nos recherches et pour nous avoir mis en contact avec les Écoles de Saint-Cyr et avec la base de Lorient.

Merci au Général Antoine WINDECK, Commandant les Écoles de Saint-Cyr Coetquidan, et au Médecin en chef Karine LE MOIGN, Commandant du centre médical des armées de Coetquidan, pour nous avoir permis de réaliser notre protocole. Merci au Lieutenant-Colonel Daniel QUÉRÉ pour son accueil très chaleureux et pour avoir adapté pour nous le stage d'aguerrissement des élèves. Merci sincèrement pour votre motivation et votre attention. Et merci aux élèves pour leur participation active et intéressée à cette étude.

Merci au Capitaine de Frégate Sébastien HOUEL, Commandant l'École des fusiliers marins, au Lieutenant de vaisseau Guillaume ARCHAMBAULT, Directeur du département commando, pour nous avoir acceptés pendant les stages commandos et nous avoir permis de réaliser les examens. Merci aux médecins militaires de la base de Lorient et à l'équipe paramédicale pour nous avoir accueillis et nous avoir permis de réaliser ces mesures dans les meilleures conditions. Et un grand merci aux commandos de marine participant au stage de sélection pour avoir pris le temps de participer aux tests.

Merci à Jacques pour m'avoir permis de passer au total dix ans au département EPS de l'ENS Cachan, puis 2SEP de l'ENS Rennes, comme magistérien, normalien, moniteur et enfin ATER. Merci pour votre

confiance et votre soutien. Merci à Jean-Nicolas de porter haut et fort les couleurs des sciences molles au département. Et merci pour les cours de Chinois, je pense avoir bien progressé! Merci à Roger pour ses cours particuliers de baby-foot, même s'il m'en reste encore beaucoup à apprendre.. Et merci pour tout le reste, naturellement. Mais je lui ai promis de ne pas en parler en public. Tout cela restera entre nous Roger. Merci à Lélé pour sa relecture teutonne sans faille! Merci à Patricia pour son efficacité et son dynamisme. Les petites mains qui travaillent dans l'ombre sans qui rien ne serait possible! Merci enfin à Cécile et à Christine pour cette superbe couverture!

Monsieur KIRZIN, PDG de son État, Kiki pour les intimes (mais cela vient vite, il n'est pas très farouche), occupe bien entendu une place à part entière, et entièrement à part, dans mes remerciements. Merci Kik' pour ton affection débordante et ton rire plus que communicatif! Tu m'as fait grandir pendant ces dix années..

Merci à Jérôme qui m'a énormément appris sur la planification et l'animation des cours en prépa agrég. Cet enseignement a été très riche pour moi. Il aurait peut-être pu apprendre également un peu de mes diapos, mais elles l'ont surtout bien fait rigoler!

D'autres profs de ballon ont eu un rôle certain durant ma scolarité. Je pense notamment à Hervé DELISLE et à Jean-Pierre HEYRAUD. Merci à eux de m'avoir transmis les valeurs qui leur étaient chères, et qui m'animent toujours.

Un grand merci à Guillaume pour son aide précieuse d'interprète, toujours présent!

Merci au Professeur Philippe MABO et au Professeur Christophe LECLERCQ, précédent et actuel chef du service de cardiologie et maladies vasculaires du CHU de Rennes, pour leur soutien et l'intérêt qu'ils portent à nos travaux. Merci à Lotfi SENHADJI, directeur du LTSI, pour avoir toujours pris du temps pour s'intéresser à nos recherches, et pour m'avoir permis de réaliser cette thèse dans des conditions très confortables. Un grand merci à Guy et à Nadine pour notre collaboration qui a été très

enrichissante pour moi, et je l'espère pour eux.

Merci aux infirmières et secrétaires de la médecine du sport et des explorations fonctionnelles de cardiologie pour avoir toujours répondu à mes questions et m'avoir expliqué comment m'intégrer dans ces services. Merci à Olivier pour l'aide en anglais! Une dédicace spéciale à mamie Pat' qui a veillé sur moi et qui a même attendu (un peu plus longtemps que prévu donc) le jour de ma soutenance pour prendre sa retraite! Merci enfin à Quynh qui prend également soin de moi..

Merci à Corinne, Mag, Max, Nima, Albin, Brice et Christophe pour avoir répondu présents lorsque j'avais besoin d'eux, et avec le sourire! Un immense merci à Marie pour m'avoir donné la chance de voir battre le cœur « en vrai »! Merci à Jean-Luc FOULGOC pour avoir toujours accepté avec entrain de m'assister dans la réalisation matinale des tilts. Merci à Éléna de toujours prendre du temps pour mes demandes, et notamment pour avoir accepté une mission commando en forêt du côté de Lorient un vendredi matin de janvier.. Un grand merci enfin à Carine pour avoir pris sur son temps libre pour moi et pour « se soucier de mon bien être général »!

Côtoyer un tel monstre toutes ces années n'a pas été simple. Et les débuts ont même été très compliqués.. Mais je pense que sur la fin nous nous sommes bien rattrapés!! Merci Minichief pour ton énergie et ta rigueur qui m'ont accompagné et aidé pendant ces années.

Merci beaucoup à Nathalie pour m'avoir accueilli dans son bureau pendant tout ce temps, et pour avoir toujours été là pour moi. Merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse qui a toujours été (et qui est toujours) pour moi une grande source de satisfaction. Merci beaucoup de m'avoir fait confiance.

Il y a quelqu'un que je n'arrête pas d'embêter, d'empêcher de faire ce qu'il veut, que je sollicite très souvent pour être sûr de ne pas dire ou faire de bêtises, et surtout pour réaliser et analyser les différents tests. Quelqu'un qui n'a vraiment pas que cela à faire, mais qui le fait toujours avec le sourire, et consciencieusement. Quelqu'un qui a simplement été indispensable et omniprésent. Merci Fred.

« *Tell me and I forget, teach me and I may remember, involve me and I learn.* » Un grand merci François pour avoir mis en pratique avec moi cette citation de Benjamin FRANKLIN. Merci de m'avoir fait confiance. J'ai effectivement appris énormément de choses en physiologie. Mais ce que j'ai appris durant cette thèse grâce à vous est bien plus important que des connaissances scientifiques.. Merci pour votre enthousiasme, vos connaissances inépuisables, votre humour, votre rigueur, votre passion communicative pour la cardiologie du sport, votre perspicacité et votre accessibilité. Merci pour tout ça patron. Merci de montrer l'exemple.

Un prof de gym fraîchement sorti du concours qui attaque une thèse sur la physiologie cardiaque des sportifs endurants, cela peut sembler passer du coq à l'âne. Mais l'objectif d'un enseignant d'EPS est bien le même que celui qui anime François CARRÉ et son équipe : faire en sorte que le plus grand nombre de personnes puisse pratiquer une activité physique régulière adaptée à leurs possibilités et à leurs besoins.



« L'Homme a évolué au cours de millions d'années pour devenir un coureur d'exception. Ces changements structurels et fonctionnels du corps ont aussi eu lieu dans le cerveau. Ils ont rendu l'Homme dépendant de l'exercice mental et physique pour se maintenir en bonne santé. [...] Des programmes d'exercices simples à l'École ou dans les clubs de sport sont certainement l'investissement le plus rentable qu'une société puisse faire pour son bien être physique et mental. Faire de l'exercice ne coûte rien, l'ignorer se paye très cher. »

T. NOAKES et M. SPEDDING, *Nature*, 2012 [373].

Table des matières

Introduction	1
I Revue de la littérature sur trois limites des adaptations cardio-vasculaires des sportifs endurants	4
1 La BRADYcardie du sportif : facteur de risque ? Étude BRADY	6
1.1 La bradycardie du sportif endurant	6
1.1.1 Définition et prévalence	6
1.1.2 Les causes de cette bradycardie	7
1.2 Cœur d'athlète et particularités ECG	8
1.2.1 Généralités sur les particularités ECG des sportifs	8
1.2.2 Extrasystoles et cœur d'athlète	9
1.2.3 « Blocs » et cœur d'athlète	11
1.2.4 Repolarisation précoce et cœur d'athlète	12
1.2.5 Fibrillation atriale et cœur d'athlète	13
1.3 Cœur d'athlète et syncopes réflexes	14
1.3.1 Généralités sur les syncopes	14
1.3.2 Syncopes réflexes et Test d'Inclinaison Passive (TIP)	16
1.3.3 Syncopes, TIP, et cœur d'athlète	18
1.4 Bilan : la bradycardie est-elle un facteur de risque d'anomalies ECG et de syncope? . .	22
2 COeur du Senior Sportif - Étude COSS	23
2.1 Bénéfices cardiovasculaires chez les seniors d'un entraînement au long cours	24
2.1.1 Sur le ventricule gauche	24
2.1.2 Sur les artères	25
2.2 Quels bénéfices cardiovasculaires d'un entraînement en endurance initié sur le tard? . .	28
2.2.1 Sur le ventricule gauche	28
2.2.2 Sur les artères	28
2.3 Bilan : 40 ans est-il trop tard pour commencer à s'entraîner en endurance?	30
3 FATigue Cardiaque lors d'EFForts Intenses - Étude FACEFI	31
3.1 Peut-on abuser d'une bonne chose?	32
3.1.1 Exercice et santé : une courbe en J inversé, et peut-être en U?	32
3.1.2 « Montrez-nous les corps! »	35
3.1.3 Deux questions bien distinctes	36
3.2 Efforts ultra-endurants : fatigue cardiaque temporaire ou dommages cardiaques irréver- sibles?	36

3.2.1	Des marqueurs sanguins de dommages cardiaques après un effort long et intense	37
3.2.2	Une « fatigue cardiaque » après un effort long et intense	39
3.2.3	Bilan : seuls des efforts « isolés » en vélo ou course à pied étudiés	42
II	Étude BRADY	44
1	Protocole de l'étude BRADY	46
1.1	Recrutement des sujets	46
1.2	Tests réalisés	47
1.2.1	Examen clinique	47
1.2.2	Échocardiographie de repos	47
1.2.3	Test d'effort maximal	47
1.2.4	Holter ECG 24h	48
1.2.5	Test d'inclinaison passive (TIP)	48
1.2.6	Suivi longitudinal	49
1.3	Statistiques	49
2	Résultats de l'étude BRADY	50
2.1	Caractéristiques des sujets	50
2.2	Paramètres électrocardiographiques	50
2.3	Résultats des tests d'inclinaison passive (TIP)	50
2.4	Dimensions cardiaques	52
2.5	Corrélation entre FC et hypertrophie cardiaque	54
2.6	Fonctions cardiaques	54
2.7	Paramètres hémodynamiques pendant le TIP	56
2.8	Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque	56
2.9	Résultats du suivi longitudinal	58
3	Discussion de l'étude BRADY	59
3.1	Bradycardie et particularités ECG de l'athlète	59
3.2	La bradycardie ne change pas la positivité du TIP	60
3.3	Bradycardie et syncopes cardio-inhibitrices : risque accru ou biais de classification ? . . .	62
3.4	Prévenir l'arrivée d'une syncope pendant un TIP ?	64
3.5	Bradycardie et amélioration des fonctions cardiaques ?	65
3.6	Bradycardie et hypertrophie cardiaque : une relation sous estimée ?	65
3.7	Limites de l'étude BRADY	67
3.7.1	La difficulté de mesurer la FC de repos	67
3.7.2	Le choix des sujets	68
3.7.3	La difficulté de comparer bradycardes et non bradycardes	69
3.7.4	Le choix du protocole du TIP	69
III	Étude COSS	72
1	Protocole de l'étude COSS	74
1.1	Sujets	74
1.2	Tests réalisés	74

1.2.1	Visite d'inclusion	74
1.2.2	Mesure de la variabilité de la FC	75
1.2.3	Échographie cardiaque de repos et d'effort	75
1.2.4	Test d'effort maximal	76
1.3	Statistiques	76
2	Résultats de l'étude COSS	77
2.1	Caractéristiques des sujets	77
2.2	Paramètres de la morphologie cardiaque au repos	77
2.3	Indices des fonctions systolique et diastolique du VG au repos et à l'effort	80
2.4	Indices du couplage ventriculo-artériel et de la fonction vasculaire au repos et à l'effort	80
2.5	Indices spectraux de la VFC (5 min au repos)	81
3	Discussion de l'étude COSS	82
3.1	Des indices de santé cardiovasculaire similaires chez les deux groupes de sportifs	82
3.2	Des adaptations vasculaires surtout chez les sportifs au long cours	83
3.3	Pas d'effets de l'entraînement sur la fonction systolique du VG	84
3.4	Des effets possibles sur la fonction diastolique du VG	84
3.5	Limites de l'étude COSS	85
3.5.1	Une étude exploratoire qui appelle d'autres recherches	85
3.5.2	Des mesures vasculaires plus directes	85
3.5.3	Une analyse plus profonde des paramètres échographiques	85
IV	Étude FACEFI	88
1	Protocoles de l'étude FACEFI	90
1.1	Suivi cardiaque pendant 3 semaines d'entraînement en pôle France de canoë-kayak	91
1.2	Conséquences cardiaques d'un « stage d'aguerrissement » chez des élèves des Écoles de Saint-Cyr	92
1.3	Conséquences cardiaques d'un « stage Commando » dans la Marine	93
2	Résultats préliminaires de l'étude FACEFI chez les Commandos	94
3	Discussion préliminaire de l'étude FACEFI	96
3.1	Pas de modification de la fonction systolique du VG	96
3.2	Des résultats contradictoires pour le VD	97
3.3	Pas de modification de la fonction diastolique du VG	97
3.4	Limites potentielles des protocoles de l'étude FACEFI	97
3.4.1	L'influence de la variation de la volémie	98
3.4.2	La reproductibilité des mesures échocardiographiques	98

V	Conclusions et Perspectives	100
VI	Références	104
VII	Annexes	138
1	La VFC pour approcher le système nerveux autonome (SNA)	140
1.1	Le contrôle du cœur par le SNA	140
1.2	Le cœur n'est pas un métronome	141
1.3	Les indices temporels de la VFC	142
1.4	Les indices spectraux de la VFC	143
1.5	Les limites de l'utilisation de la VFC	145
2	Fonctions cardiaques et couplage ventriculo-artériel	147
2.1	Les indices échographiques des fonctions cardiaques	147
2.2	Les indices sanguins de « dommages cardiaques » : NT-proBNP et Troponines cardiaques	150
2.3	Le couplage ventriculo-artériel pour approcher les adaptations vasculaires	151
3	Publications, communications et implication personnelle	153

Abréviations utilisées

- B : bradycarde (FC de repos $< 50 \text{ batt.min}^{-1}$)
- BAV : bloc auriculo-ventriculaire
- BBDi : Bloc de branche droit incomplet
- BF : basses fréquences de la VFC (0.04 - 0.15 Hz)
- E30 et E40 : sujets de l'étude COSS ayant commencé un entraînement régulier en endurance avant l'âge de 30 ans et après l'âge de 40 ans
- EE : entraîné en endurance
- ECG : électrocardiogramme
- ESSV : extrasystole supraventriculaire (auriculaire ou jonctionnelle)
- ESV : extrasystole ventriculaire
- FA : fibrillation atriale
- FC : fréquence cardiaque (batt.min^{-1})
- FE : fraction d'éjection (%)
- FR : fraction de raccourcissement (%)
- HF : hautes fréquences de la VFC (0.15 - 0.40 Hz)
- i : indexé à la surface corporelle (.m^{-2})
- IMC : indice de masse corporelle (kg.m^{-2})
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- iRR : intervalle entre 2 ondes R, onde numéro 3 sur la figure 1.3 page 9 (ms)
- NB : non bradycarde, $\text{FC} > 60 \text{ batt.min}^{-1}$
- NE : non entraîné
- PAS, PAD, PAM : pression artérielle (mmHg)
- systolique, diastolique et moyenne avec $\text{PAM} = (2 \cdot \text{PAD} + \text{PAS}) / 3$
- Ptot : puissance totale de la VFC (ms^2)
- RPT : résistances périphériques totales
- RVP : résistances vasculaires périphériques
- SBRC : sensibilité du baroréflexe cardiaque (ms.mmHg^{-1}) [406]
- SED : sujet de l'étude COSS n'ayant jamais pratiqué plus de 2h d'activité physique par semaine au cours de sa vie
- SNA : système nerveux autonome, constitué du SNP et du SNS
- SNP : système nerveux parasympathique
- SNS : système nerveux sympathique
- Strain L, C et R : strain selon les coupes longitudinale, circonférentielle et radiale
- TAPSE : indice de la fonction systolique du ventricule droit (mm)
- TIP : test d'inclinaison passive (cf. page 16)
- VES : volume d'éjection systolique (ml)
- VFC : variabilité de la fréquence cardiaque
- VD : ventricule droit
- VG : ventricule gauche
- $\dot{V}O_{2max}$: le débit maximal d'oxygène consommé par l'organisme en 1 min

Les méthodes de calcul et la signification des paramètres issus de la VFC utilisés sont présentés en annexe 1 page 140. Les indices des fonctions cardiaques et vasculaires utilisés sont présentés en annexe 2 page 147.

Introduction

Parmi les différentes activités physiques, celles dites « d'endurance », ¹ rencontrent depuis plusieurs années un engouement majeur. Par exemple, de 1976 à 2013 aux États-Unis, le nombre de coureurs à finir un marathon est passé de 25 000 à 541 000 et environ 2 000 000 de coureurs ont fini un semi-marathon en 2013. La fédération américaine de triathlon comptait 127 824 membres en 1999, ce nombre est passé à 510 859 en 2012 [472]. Un entraînement en endurance régulier et intensif induit des modifications cardiovasculaires regroupées sous le terme de « cœur d'athlète » (figure 1) [138, 214], qui désigne les adaptations électriques, morphologiques et fonctionnelles du cœur induites par un entraînement en endurance d'au moins 6 à 8h par semaine à 60-70% du $\dot{V}O_2\text{max}$ depuis au moins 6 mois [63]. Comme toute adaptation, le cœur d'athlète a ses limites. Cette thèse porte sur trois limites possibles des adaptations cardiovasculaires du sportif endurant.

Tout d'abord, la bradycardie (FC de repos inférieure à 60 batt.min⁻¹) fait partie des adaptations classiquement décrites pour caractériser le cœur d'athlète [138, 214]. Deux autres particularités classiques du cœur d'athlète sont bien connues [557] : l'augmentation des particularités ECG ² et l'augmentation du risque de syncopes réflexes. Même si les mécanismes explicatifs de ces trois particularités du cœur d'athlète ne sont pas clairement identifiés, certaines causes proposées pour expliquer la bradycardie sont les mêmes que celles supposées pour les anomalies ECG et les syncopes réflexes. Par conséquent, un athlète endurant bradycarde pourrait être plus à risque de présenter des particularités ECG et des syncopes que son homologue non bradycarde. L'étude **BRADY** vise à explorer une première limite des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants : le lien possible entre la bradycardie, les particularités ECG et la susceptibilité aux syncopes, qui sont fréquemment observées chez les sportifs endurants.

Deuxièmement, chez les seniors les bénéfices cardio-vasculaires d'un entraînement en endurance pratiqué régulièrement au cours de la vie sont nombreux. ³ Cependant, les conséquences cardiovasculaires chez les seniors d'un entraînement en endurance débuté plus tard dans la vie ont été pour l'instant très peu explorées [65]. L'étude **COSS** (COeur des Seniors Sportifs) porte sur une deuxième limite des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants : l'influence de l'âge auquel l'entraînement en endurance a débuté sur les adaptations des fonctions cardiaques et vasculaires des seniors sportifs.

1. Par abus de langage nous considérons les sportifs endurants comme les pratiquants de disciplines aérobies comme le fond et le demi-fond en course à pied, le cyclisme sur route ou encore le ski de fond. Mais l'endurance et la puissance sont bien deux composantes de chacune des trois filières énergétiques de l'organisme.

2. L'électrocardiogramme représente l'activité électrique du cœur.

3. Le ralentissement de la chute du $\dot{V}O_2\text{max}$ due à l'âge grâce à l'entraînement est par exemple corrélé à une baisse de la mortalité toutes causes confondues [229].

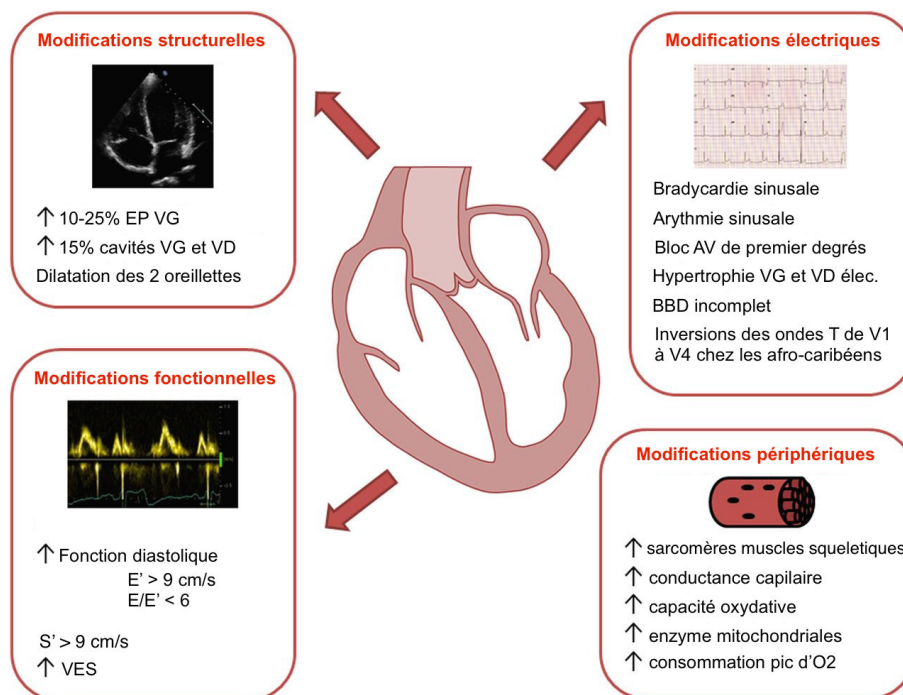


FIGURE 1: Particularités du cœur d'athlète [483]. EP, épaisseur des parois ; VG, ventricule gauche ; VD, ventricule droit ; BBD, bloc de branche droit ; VES, volume d'éjection systolique ; AV, atrio-ventriculaire ; élec., électrique.

Troisièmement, les conséquences aiguës et chroniques des efforts longs, intenses et répétés sur le cœur sont actuellement discutées [447, 183]. Suite à des épreuves comme le half-Ironman,⁴ certains travaux ont rapporté des indices de dommages et de fatigue cardiaques [198], qui pourraient avoir des effets néfastes à long terme [203]. Les conditions dans lesquelles ces altérations apparaissent, le temps nécessaire à leurs disparitions, ainsi que leurs conséquences, restent mal connues. La grande majorité des études s'est jusqu'à présent intéressée aux épreuves de cyclisme et de course à pied. A notre connaissance, les conséquences cardiaques aiguës d'efforts réalisés essentiellement avec les bras ou avec l'ensemble du corps n'ont jamais été étudiées. L'étude **FACEFI** (FAtigue Cardiaque lors d'EFForts Intenses) a pour objectif de mieux comprendre une troisième limite des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants : les conséquences cardiaques d'efforts longs et intenses en canoë-kayak et lors de stages militaires.

4. Ou Ironman 70.3 : 1.9 km de natation, 90 km de vélo, puis 21.1 km de course à pied.

Première partie

Revue de la littérature sur trois limites des adaptations cardiovasculaires des sportifs endurants

« Ce que j'ai appris au cours de ma carrière est que
la moitié de ce que nous savons est faux.
Le problème est que nous ne savons pas de quelle moitié il s'agit. »

-

T. NOAKES, *TED^X Cape Town*, 2012

Chapitre 1

La BRADYcardie du sportif : facteur de risque ? Étude BRADY

Les trois sections de ce chapitre 1 présentent trois particularités du cœur d'athlète : la bradycardie de repos (1.1), les particularités de l'ECG retrouvées plus fréquemment chez les athlètes endurants (1.2), et leur plus grande susceptibilité aux syncopes réflexes (1.3).

Les causes de ces trois particularités du cœur d'athlète ne sont pas encore précisément identifiées. L'objectif du chapitre 1 est de montrer que certaines causes supposées sont communes, et que d'autres sont spécifiques. Cela nous amènera à faire l'hypothèse que les sportifs endurants présentant des bradycardies marquées pourraient présenter davantage de particularités ECG et être plus susceptibles de faire des syncopes réflexes que leurs homologues non bradycardes.

1.1 La bradycardie du sportif endurant

1.1.1 Définition et prévalence

La bradycardie du sportif est la particularité électrique induite par l'entraînement en endurance la plus connue [234, 557]. Elle se définit par une fréquence cardiaque (FC) de repos strictement inférieure à 60 batt.min^{-1} [410]. Cette bradycardie légère [526] est présente chez 50 à 85% des athlètes toutes disciplines confondues, et chez plus de 90% des sportifs endurants [63, 557]. Selon certains auteurs la bradycardie devient significative chez les sportifs endurants lorsque la FC est inférieure à 50 batt.min^{-1} [479]. Cette bradycardie moyenne [526] touche alors 8 à 10% des athlètes tous sports confondus, mais entre 20 et 25% des sportifs endurants comme les cyclistes sur route, les skieurs et les coureurs de fond [63]. Les bradycardies sévères [526] avec une $FC \leq 40 \text{ batt.min}^{-1}$ se retrouvent chez environ 4% des sportifs, toutes disciplines confondues [64]. Des cas cliniques rapportent des bradycardies extrêmes avec une $FC < 30 \text{ batt.min}^{-1}$ [74, 377], essentiellement dans les sports d'endurance (ski de fond, cyclisme, course à pied) [410].

La bradycardie du sportif n'est pas corrélée à la performance. La cinétique d'adaptation de la FC à l'effort est classique, et la FC maximale théorique est atteinte lors d'un effort progressivement croissant [62, 64] (ou parfois diminuée de 3 à 5 battements [585]).

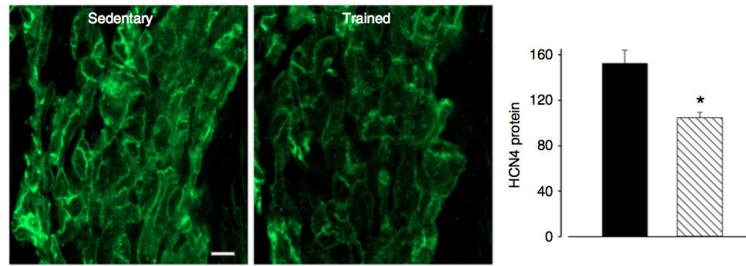


FIGURE 1.1: Diminution de la protéine HCN4 chez des souris sédentaires (à gauche sur l'image et en ■ sur le graphique) et d'autres entraînées en endurance [124]. *Sedentary*, sédentaires ; *Trained*, entraînées ; *HCN4 protein*, protéine HCN4.

1.1.2 Les causes de cette bradycardie

Les mécanismes précis par lesquels une bradycardie apparaît suite à un entraînement en endurance ne sont pas encore clairement identifiés. Deux principales causes non exclusives l'une de l'autre sont actuellement proposées : un tonus vagal augmenté [92] et un ralentissement de la fréquence de dépolarisation intrinsèque du nœud sinusal [125].

Premièrement, les adaptations du système nerveux autonome (SNA) suite à l'entraînement en endurance sont considérées par la majorité des études comme la cause principale de l'apparition de la bradycardie chez les sportifs endurants [557, 68, 138]. Les adaptations du SNA sont caractérisées par une augmentation du tonus parasympathique [167, 508, 68, 495, 498, 115, 180] et/ou une diminution du tonus sympathique [498, 283, 115, 180]. Cependant, le lien de cause à effet n'a jamais été démontré. Cette hypothèse repose sur l'augmentation des indices vagues lors d'enregistrements de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)¹ chez des sportifs comparés à des sédentaires, ou de manière longitudinale en comparant ces valeurs avant et après un entraînement [20]. Ces études suggèrent que l'augmentation du tonus vagal joue un rôle dans l'apparition de la bradycardie du sportif, mais qu'elle ne l'explique certainement pas totalement [20, 92].

Deuxièmement, d'autres travaux ont proposé que la bradycardie du sportif était plutôt due à une diminution de la FC intrinsèque. Certaines de ces études ont utilisé l'atropine et le propranolol pour montrer que la FC intrinsèque était plus basse chez les sportifs endurants bradycardes par rapport à un groupe contrôle de non sportifs non bradycardes [293, 236].² De plus, D'SOUZA *et al.* [124] ont fortement remis en question les travaux utilisant la VFC pour montrer qu'un tonus vagal supérieur expliquait la bradycardie chez les athlètes [124]. En effet, une FC plus basse augmente mathématiquement la VFC totale (annexe 1 page 140) [450, 336]. Comme les travaux cités ne normalisaient pas les mesures de VFC par rapport à la FC, D'SOUZA *et al.* considèrent que leurs conclusions ne sont pas valides [124].³

Deux autres études portant sur la physiologie du nœud sinusal ont fortement joué en faveur

1. La suite de ce manuscrit fait référence à l'utilisation de la VFC pour approcher le SNA. Ces notions nécessaires à la bonne compréhension du texte sont présentées en annexe 1 page 140.

2. Cependant, des études n'ont pas retrouvé ces différences [300, 475, 283, 333].

3. Cependant, cette critique semble également discutable car si la FC influence la VFC globale, la FC ne semble pas mathématiquement modifier la balance autonome. Or dans la majorité des études, notamment dans le domaine spectral, les indices étudiés sont ceux de la balance autonome.

de cette théorie. Tout d'abord, pour approfondir leurs précédents résultats sur ce thème [520], STEIN *et al.* [519] ont réalisé en 2002 une étude électrophysiologique du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire chez 6 athlètes endurants bradycardes ($FC = 52 \pm 8$ batt.min⁻¹) et 6 sujets non entraînés ($FC = 73 \pm 7$ batt.min⁻¹). Cette étude a été réalisée dans les conditions basales, puis après une injection d'atropine, et enfin après une injection de propranolol. Elle a montré que les modifications des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire observées chez les athlètes étaient dues à des modifications physiologiques intrinsèques et non à un tonus autonome différent.

Plus récemment, chez des rats et des souris entraînés en endurance,⁴ D'SOUZA *et al.* [124] ont montré un remodelage du canal ionique HCN4, qui intervient dans la dépolarisation spontanée du nœud sinusal (figure 1.1 page 7). Ils ont également montré que l'annulation du courant issu de ce canal supprime la différence de FC entre les souris entraînées et celles non entraînées.

L'hypertrophie cardiaque⁵ est une troisième cause possible de la bradycardie du sportif, très rarement citée et principalement par des études anciennes. Dès 1983, BLOMQVIST et SALTIN [40] considéraient que chez les sportifs entraînés en endurance l'augmentation du volume d'éjection systolique était associée à une bradycardie. HUSTON *et al.* [214] (1985) précisait que dans le « syndrome du cœur d'athlète », une augmentation du volume d'éjection systolique était tout à fait cohérente avec la bradycardie observée. Certains auteurs ont également proposé que l'hypertrophie cardiaque peut mécaniquement entraîner une chute de la FC intrinsèque [77, 293, 236].

Enfin, il est important de souligner que les facteurs génétiques interviennent dans la FC de repos [328, 429]. Cet élément est d'ailleurs une limite importante de la grande majorité des études transversales [508]. Chez 157 athlètes élités ayant tous présenté une $FC < 50$ batt.min⁻¹ et ayant arrêté leur carrière sportive depuis 17 ans en moyenne, SERRA-GRIMA *et al.* (2008) [479] ont montré que 18% conservaient une FC de repos < 50 batt.min⁻¹. Ils étaient 64% à avoir une $FC < 60$ batt.min⁻¹ (les 18% compris). La FC de ces athlètes élités devait donc être déjà relativement basse avant tout entraînement.

Pour résumer, SMITH *et al.* suggéraient déjà en 1989 que la chute de la FC intrinsèque et les modifications du SNA étaient toutes deux impliquées dans la bradycardie du sportif [508]. Cette question est cependant toujours débattue [125, 92]. La bradycardie du sportif est très certainement d'origine multifactorielle [314], d'autres mécanismes y contribuent peut-être, leurs interactions pouvant dépendre des caractéristiques du sportif et de son entraînement.

1.2 Cœur d'athlète et particularités ECG

1.2.1 Généralités sur les particularités ECG des sportifs

Le cœur possède son propre centre de création de l'influx électrique, à l'origine de la FC intrinsèque : le nœud sinusal [221]. Ce centre rythmogène subit l'influence sympathique et para-

4. A raison de 1h de tapis roulant incliné à 25° pendant 5 jours par semaines pendant 3 mois pour les rats et de 60 min de natation 2 fois par jour tous les jours pendant 4 semaines pour les souris.

5. En réponse à l'entraînement en endurance les 4 cavités cardiaques se dilatent et les parois ventriculaires s'épaississent de manière harmonieuse [465].

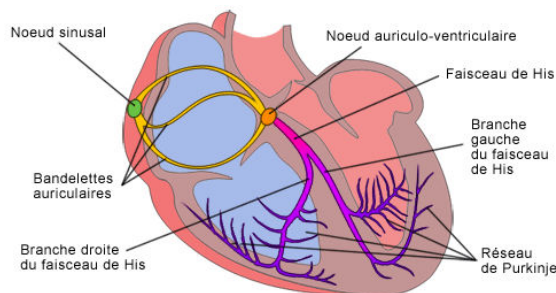


FIGURE 1.2: Système de conduction électrique du cœur (www.inhalotherapie.fr).

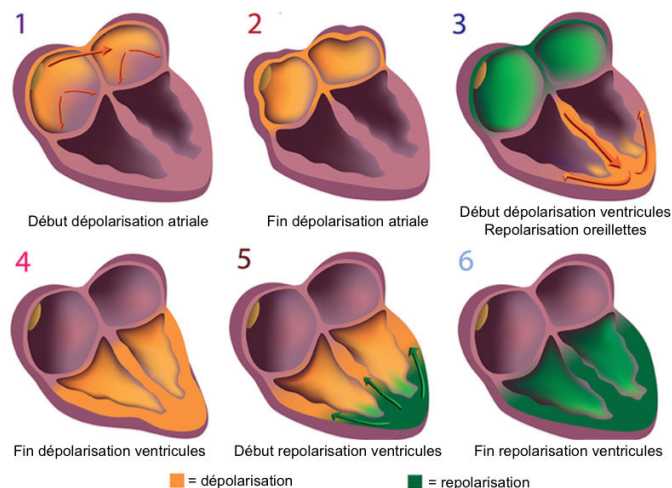
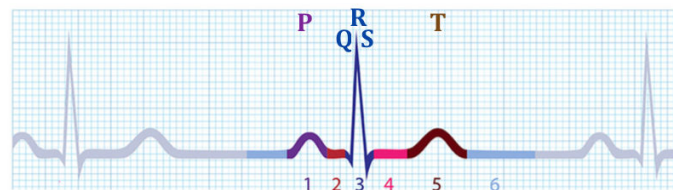


FIGURE 1.3: La dépolariation et la repolarisation du cœur au cours d'un cycle suivant les ondes P, QRS et T de l'ECG (d'après [480]).

sympathique pour aboutir à la fréquence cardiaque mesurée sur l'ECG. Pour assurer l'efficacité de la pompe cardiaque, l'influx électrique généré par les cellules du noeud sinusal va se propager dans le cœur en suivant un itinéraire précis schématisé sur la figure 1.2 page 9. Comme présenté sur la figure 1.3, les différentes ondes de l'ECG renseignent sur la naissance et le cheminement de l'influx électrique. Certaines particularités de l'ECG témoignent que l'activité électrique du cœur d'athlète s'écarte parfois de ce fonctionnement « normal ».

Tous les sportifs ne présentent pas des paramètres ECG anormaux, et il faut veiller à ne pas attribuer trop facilement les anomalies ECG présentes chez un sportif à son entraînement [410]. Néanmoins, chez les sportifs « endurants » (surtout skieurs de fond, cyclistes sur route, marathoniens, spécialistes d'ultra-endurance), un ECG strictement « normal » n'est retrouvé que dans 35 à 45% des cas [63]. Certaines de ces anomalies, considérées comme pathologiques chez un sujet non-sportif, peuvent être considérées comme physiologiques chez un sujet entraîné car elles sont induites par l'entraînement. D'autres anomalies en revanche ne peuvent être uniquement induites par l'entraînement et révèlent bien une pathologie sous-jacente [491]. Nous allons nous intéresser plus particulièrement à 4 de ces particularités ECG car elles sont susceptibles d'être davantage présentes chez les athlètes bradycardes : les extrasystoles, les blocs, les signes de repolarisation précoce, et la fibrillation atriale (FA).

1.2.2 Extrasystoles et cœur d'athlète

Le noeud sinusal, le noeud auriculo-ventriculaire et le faisceau de His sont les centres d'automatisme normaux du myocarde, possédant chacun leur propre rythme intrinsèque (cf. figure



FIGURE 1.4: Enregistrements ECG typiques de deux extrasystoles auriculaires (A) et de deux extrasystoles ventriculaires (B).

1.2 page 9).⁶ Le nœud sinusal étant le centre d'automatisme avec la vitesse de dépolarisation la plus rapide, il détermine le rythme cardiaque. En cas de défaillance du nœud sinusal, les autres centres rythmogènes prennent le relais. De temps en temps, il arrive qu'une cellule automatique se dépolarise avant le nœud sinusal : cela entraîne une contraction prématurée du cœur qui n'est pas d'origine sinusale. L'extrasystole est donc un trouble du rythme cardiaque. Elle est normalement suivie par une courte pause, appelée repos compensateur. Ce dernier a pour conséquence un remplissage cardiaque amélioré. La contraction suivante est donc plus efficace.⁷

Si les extrasystoles peuvent être considérées comme bénignes, elles peuvent néanmoins constituer une gâchette arythmogène, et ainsi augmenter le risque d'apparition de troubles du rythme plus graves. En effet, le triangle de COUMEL modélise les 3 facteurs nécessaires à l'apparition d'une arythmie, qui peuvent être rapprochés des 3 facteurs nécessaires à l'apparition d'un feu :

- La gâchette pour l'étincelle : elle est à l'origine de l'arythmie (une extrasystole, certaines bradycardies, ou une décharge de catécholamines) ;
- Le substrat arythmogène pour le bois : il entretient le trouble du rythme (une séquelle de nécrose, une myocardite, ou encore un faisceau accessoire) ;
- Les facteurs modulateurs pour le vent : ils augmentent la sensibilité du substrat et/ou facilitent la conduction de l'arythmie au sein du circuit (une faible variabilité sinusale ou une hypokaliémie par exemple).

Les extrasystoles initiées par les oreillettes ou par le nœud auriculo-ventriculaire sont dites supra-ventriculaires (ESSV), et celles initiées par les ventricules sont dites ventriculaires (ESV). La figure 1.4 page 10 présente deux ECG témoignant de deux extrasystoles auriculaires (A) et de deux extrasystoles ventriculaires (B).

Les complexes 2 et 6 de la figure A ont le même aspect qu'un battement d'origine sinusale mais ils surviennent de façon prématurée, ce sont donc des ESSV. Les ESSV isolées et asymp-tomatiques sont observées chez 60% des sportifs, leur fréquence augmentant avec l'âge [63]. La bradycardie peut également les favoriser. Elles sont considérées comme bénignes lorsqu'elles sont

6. Respectivement compris entre 100 et 60 batt.min⁻¹ pour le nœud sinusal, entre 40 et 55 batt.min⁻¹ pour le nœud auriculo-ventriculaire, et entre 25 et 40 batt.min⁻¹ pour le faisceau de His.

7. C'est cette dernière qui peut être ressentie par le sujet car elle est plus forte, et non le battement prématuré en lui-même.

asymptomatiques et qu'elles disparaissent à l'effort. Les ESSV multifocales ou bigéminées ne sont pas plus fréquentes chez les sportifs que chez les sédentaires ($< 6\%$) [63].

Concernant les ESV, elles se caractérisent par des complexes QRS larges et de forme différente des complexes d'origine sinusale. Elles sont a priori peu inquiétantes si elles sont anciennes, asymptomatiques, et si elles disparaissent à l'effort. En revanche, les ESV récemment apparues, déclenchées ou majorées par l'effort sont plus péjoratives [63]. L'ensemble des études actuelles ne permet pas de dire si le risque d'ESV est augmenté chez les sportifs [201], car les causes ne semblent pas liées à l'entraînement [273]. Des études ont montré qu'une FC basse pourrait augmenter le risque d'ESV [416, 462]. Mais cela ne semble pas s'appliquer à la bradycardie du sportif car d'après les résultats de BIFFI *et al.* elle n'augmente pas les ESV [34]. Des travaux ont montré cependant qu'une période de désentraînement de 12 à 24 semaines diminue l'occurrence des ESV chez les athlètes [35]. Les ESV ne semblent pas liées à l'hypertrophie cardiaque,⁸ mais plutôt à des modifications du système nerveux autonome [35, 34]. En effet, la prédominance d'un tonus sympathique en période de compétition, présent parfois chez les athlètes [216], pourrait expliquer la survenue d'ESV [78].

Dans tous les cas, il est recommandé pour un athlète présentant des ESV de faire des examens complémentaires pour rechercher une pathologie cardiaque sous-jacente (en particulier avec une échocardiographie), surtout si elles sont nombreuses [202, 36]. Si aucune pathologie n'est retrouvée, les ESV chez un athlète ne contre-indiquent pas à la pratique d'une activité sportive [273, 36, 201]. Le devenir à long terme de ces athlètes n'est pas altéré, même lorsqu'ils continuent à pratiquer leur sport [108].

1.2.3 « Blocs » et cœur d'athlète

Les blocs sont un trouble de la conduction de l'influx électrique, qui va être ralenti ou bloqué lors de son cheminement le long du tissu de conduction. La localisation et le degré de gravité de ce trouble permettent de différencier deux grands types de blocs.

Tout d'abord, les blocs auriculo-ventriculaire (BAV) correspondent à une altération de la conduction de l'influx électrique qui est ralenti voire totalement bloqué entre le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire. Ils allongent donc la durée de l'intervalle PR de l'ECG. Il existe 3 degrés de BAV. Les BAV de degré 1 correspondent à un ralentissement constant (intervalle PR toujours > 200 ms) sans qu'aucun influx ne soit bloqué. À l'opposé, les BAV de degré 3 correspondent à une interruption complète et permanente de la transmission de l'influx électrique (il n'y a pas de complexe QRS après l'onde P car les oreillettes et les ventricules se dépolarisent alors indépendamment). Ces BAV complets sont généralement révélateurs d'une pathologie cardiaque organique et nécessitent un bilan cardiologique. Il existe deux types de BAV 2. Ceux de type Mobitz 1 sont caractérisés par un ralentissement de l'influx électrique entre le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire (allongement progressif de l'intervalle PR) qui va jusqu'au blocage d'un influx électrique caractérisé par une onde P bloquée non suivie de complexe QRS.⁹ Ce type

8. Seule l'hypertrophie retrouvée dans les cas de cardiomyopathies hypertrophiques semble liée à la survenue d'événements ventriculaires [5].

9. La répétition de l'allongement du PR suivie d'une onde P bloquée correspond aux périodes de Luciani-Wenckebach.

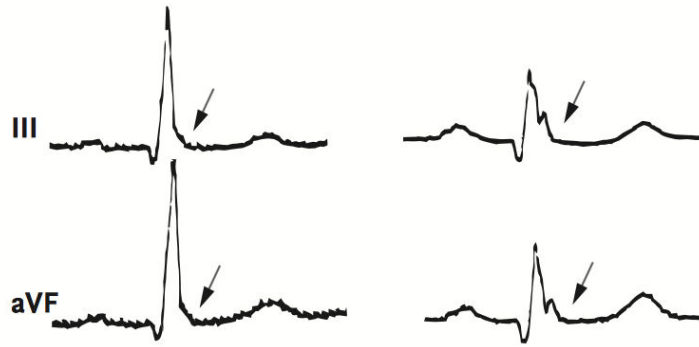


FIGURE 1.5: Illustration d'une surélévation du point J chez des sujets présentant un aspect de repolarisation précoce de type empattement (*slurring*) à gauche et crochetage (*notching*) à droite [559].

de bloc, dû à une hypertonie vagale, est généralement bénin. Dans les BAV 2 de type Mobitz 2 l'espace PR est constant mais de manière intermittente un influx est parfois bloqué (onde P non suivie du complexe QRS). Les intervalles PR qui précèdent et suivent le bloc complet ne sont pas modifiés.

L'augmentation du tonus vagal¹⁰ induite par l'entraînement en endurance peut entraîner des BAV de degré 1¹¹ et des BAV 2 de type Mobitz 1 [310, 492] avec période de Luciani-Wenckebach¹² [377]. Ils doivent alors disparaître lors d'un effort modéré qui va lever le frein vagal [492]. En dehors de cas exceptionnels (blocs dits « fonctionnels »), les BAV 2 Mobitz 2 et les BAV 3 ne peuvent pas être expliqués par l'entraînement en endurance et sont donc considérés comme pathologiques [93].¹³

Deuxièmement, les blocs de branche correspondent à une altération de la conduction de l'influx électrique sous le nœud auriculo-ventriculaire, au niveau de l'une des branches du faisceau de His. Ils entraînent des modifications du QRS et peuvent être complets ($QRS > 120$ ms) ou incomplets ($QRS > 80$ ms). Les blocs de branche gauche sont généralement révélateurs d'une pathologie cardiaque et nécessitent un bilan cardiologique. Les blocs de branche droit peuvent se rencontrer dans de nombreuses cardiomyopathies mais également chez le sujet sain.

Les blocs de branche droit incomplets font partie des modifications ECG pouvant être induites par un entraînement en endurance [491] et sont observés chez 20 à 60% de ces athlètes [63]. L'hypertrophie ventriculaire et l'augmentation du tonus vagal induites par l'entraînement peuvent expliquer ces blocs de branche droit incomplets [63].

1.2.4 Repolarisation précoce et cœur d'athlète

Les cellules du myocarde se caractérisent par un potentiel de repos de -70 mV. La dépolarisation, due à l'entrée d'ions Ca^{++} et Na^{+} dans la cellule musculaire, entraîne sa contraction

10. D'SOUZA *et al.* (2015) [125] considèrent que les études montrant qu'un tonus vagal important est responsable des blocs de branche sont discutables. Comme ils l'ont montré pour la bradycardie du sportif, ils suggèrent que ces particularités ECG pourraient être dues au remodelage de certains canaux ioniques.

11. Ces BAV 1 sont rapportés chez 15 à 35% des athlètes [63]. La durée maximale de l'intervalle PR est allongée à 220 ms chez les sportifs endurants [63].

12. Elles sont présentes chez 2 à 10% des athlètes endurants et surviennent en particulier la nuit [63].

13. Certaines études suggèrent cependant que l'entraînement au long cours pourrait induire des blocs auriculo-ventriculaires de degré 2 [122].

(systole). Elle est suivie par une repolarisation (sortie d'ions K^+) afin de retrouver le potentiel de repos. Cette repolarisation entraîne leur relâchement (diastole). Trois couches de cellules constituent le myocarde du ventricule, de l'extérieur vers l'intérieur : les cellules épocardiques, les cellules M, et les cellules endocardiques. Ces cellules ont des propriétés électriques différentes et cette hétérogénéité est à l'origine de l'onde T sur l'ECG (cf. figure 1.3 page 9). En effet, les cellules épocardiques se repolarisent en premier, entraînant le sommet de l'onde T. Les cellules M se repolarisent en dernier, entraînant la fin de l'onde T [25].

La repolarisation précoce est due à une modification des propriétés électriques des cellules constituant le ventricule gauche. Elle se caractérise par une surélévation du point J sur l'ECG. Ce point qui fait la jonction entre le segment QRS et le segment ST est normalement sur la ligne isoélectrique. La forme la plus fréquente de repolarisation précoce est une surélévation du point J suivie d'un segment ST convexe. Certaines personnes peuvent présenter une élévation du point J qui prend la forme d'un empatement (*slurring*) ou d'un crochetage (*notching*) de la partie terminale du QRS, qui indique une repolarisation précoce (figure 1.5 page 12). Quatre éléments permettent de définir ce phénomène : l'amplitude de l'élévation (souvent à partir de 0.1 mV, soit 1 mm), les dérivations ECG sur lesquelles elle apparaît, l'aspect d'empatement ou de crochetage et l'aspect du segment ST [559].

Dans la population générale la surélévation du point J a une prévalence allant de 0.9% à 13.1% selon les études [543]. C'est une des particularités ECG les plus fréquentes chez l'athlète [491] avec une prévalence allant de 20% à 90%, les taux les plus élevés étant retrouvés chez les spécialistes de disciplines d'endurance [543]. Certaines études ont mis en avant un risque de mort subite plus élevé chez les personnes présentant certains signes de repolarisation précoce [188, 559]. Cela concerne un certain type de surélévation du point J, qui est différent de celui induit par l'entraînement. La morphologie du segment ST semble alors particulièrement discriminante. Un segment ST ascendant est typique de l'ECG de l'athlète et n'est pas associé à un risque de mort subite accru [543, 559]. Un segment ST horizontal est par contre associé à une augmentation du risque de tachycardie ventriculaire [439].

Selon NOSEWORTHY *et al.* (2011) l'intensification de l'entraînement augmente la prévalence de la repolarisation précoce, surtout chez les pratiquants de disciplines aérobies [378]. La bradycardie peut augmenter le risque de repolarisation précoce, de même qu'un tonus vagal élevé [543].¹⁴ Cependant, le remodelage du ventricule gauche ne semble pas en lien avec cette augmentation [378]. Des études chez l'animal ont montré que l'entraînement modifiait les canaux ioniques potassiques des cellules épocardiques, ce qui allonge la durée du potentiel d'action dans ces cellules [360, 524]. Cela pourrait expliquer en partie les modifications de l'onde T observées [25].

1.2.5 Fibrillation atriale et cœur d'athlète

La fibrillation atriale (FA) est l'un des troubles du rythme cardiaque les plus fréquents. Sa prévalence augmente avec l'âge¹⁵ et elle est souvent associée à d'autres pathologies cardiaques ou pulmonaires. La FA se manifeste par des contractions rapides et irrégulières des oreillettes.

14. La surélévation du point J peut donc se normaliser totalement ou partiellement à l'effort [543].

15. L'incidence de la FA dans la population générale est d'environ 0.1% par an, sa prévalence est de 0.8 à 1% chez les sujets âgés [564].

L'influx électrique n'est plus d'origine sinusale, mais peut provenir de différentes cellules des oreillettes. Ces dernières sont donc peu efficaces d'un point de vue hémodynamique, ce qui diminue le remplissage actif des ventricules.¹⁶ Le nœud auriculo-ventriculaire (figure 1.2 page 9) joue cependant son rôle de filtre et de protection des ventricules. La durée de la FA est variable, elle peut se présenter sous forme de crises qui durent en général moins de 48h, ou être permanente.

Plusieurs études ont montré que la FA est plus fréquente chez les athlètes, surtout les hommes pratiquant un sport d'endurance depuis plusieurs années [273, 133, 338, 513, 339, 334].¹⁷ En analysant les données de plusieurs études, ABDULLA *et al.* (2009) ont montré que le risque relatif de présenter de la FA est environ 5 fois plus élevé chez les athlètes (sports mixtes et d'endurance) comparés aux sédentaires [3]. Plusieurs années d'entraînement semblent nécessaires puisque d'après CALVO *et al.* (2015) [59] le risque augmente au-delà d'un volume de 2000 heures d'entraînement aérobie intense. Trois mécanismes explicatifs ont été proposés [564] : (1) la dilatation des oreillettes [513, 412], (2) l'augmentation du tonus vagal [513, 273]¹⁸ et (3) les réactions inflammatoires dues à la pratique sportive [536]. Les reflux gastro-oesophagiens, survenant parfois chez les athlètes endurants, pourraient également favoriser la survenue plus fréquente de FA [537].¹⁹ Une étude a suivi 78 skieurs d'endurance pendant plus de 30 ans. Parmi ces athlètes, 13% ont présenté de la FA. La bradycardie, un intervalle PR long et une dilatation de l'oreillette gauche étaient des facteurs prédictifs de l'occurrence de FA [181].

1.3 Cœur d'athlète et syncopes réflexes

1.3.1 Généralités sur les syncopes

La définition de la syncope comprend 5 éléments : (1) une perte de connaissance (2) due à une hypo-perfusion cérébrale,²⁰ (3) subite, (4) transitoire et (5) suivie d'un retour spontané à un état de conscience normal [46]. En effet, une chute de la pression artérielle systolique (PAS) en dessous de 90 mmHg entraîne une sensation de malaise (ou lipothymie)²¹ et si elle descend sous les 60 mmHg cela entraîne une perte de connaissance [46]. Une amnésie temporaire peut survenir suite à une syncope, et la récupération est parfois marquée par une sensation de fatigue [207].

Entre 40 et 50% des personnes sont victimes de syncopes au moins une fois dans leur vie [8]. Dans la majorité des cas, la syncope est un trouble isolé qui n'a pas de conséquences et ne

16. Outre cette limitation fonctionnelle, le risque de formation de caillot est accru car le sang a tendance à stagner dans les oreillettes.

17. Contrairement aux FA chez le sujet sédentaire, la FA chez l'athlète est la plupart du temps intermittente et sans cardiopathie sous-jacente. Elle se manifeste généralement lorsque le tonus vagal est important, en période nocturne ou postprandiale, ou en récupération après un effort physique [63].

18. C'est l'augmentation simultanée du tonus vagal et du tonus sympathique qui semble augmenter fortement le risque de FA. Cela diminue la période réfractaire des oreillettes et augmente donc le risque de ré-entrées [296].

19. Chez des sujets non sportifs, des études montrent que ces reflux peuvent entraîner des troubles électriques comme la FA [537]. Si la proximité de l'oesophage et de l'oreillette gauche doit jouer un rôle, les mécanismes ne sont pas encore bien identifiés [436].

20. Il existe d'autres troubles pouvant entraîner des pertes de connaissances mais qui ne sont pas dus à une hypo-perfusion cérébrale, c'est notamment le cas des crises d'épilepsie et d'hypoglycémie.

21. La lipothymie est un état inconfortable qui précède parfois les syncopes et peut se manifester de plusieurs façons : bouffées de chaleur, impression de vide, grande fatigue, sensation désagréable dans le ventre, sudation abondante, ou encore des troubles de la vue comme par exemple une diminution du champ visuel, l'apparition d'étoiles devant les yeux, une vue trouble, ou un voile sombre devant les yeux [155]. L'interprétation de ces « pré-syncopes » est débattue, pour certains elles doivent être considérées au même titre que les syncopes car les mécanismes sont souvent les mêmes [420, 555].

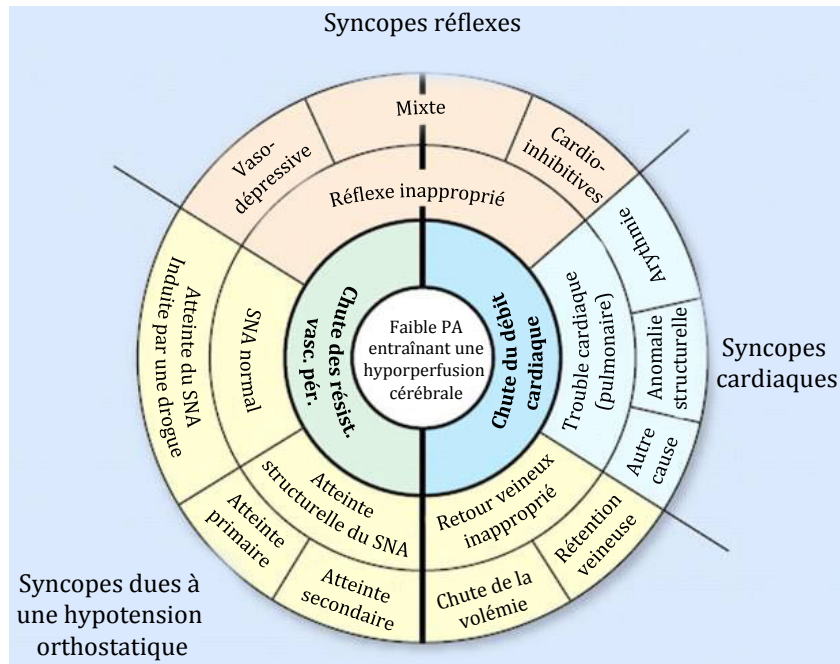


FIGURE 1.6: Classification patho-physiologique des syncopes [545].

nécessite pas de prise en charge [8]. Cependant, certaines personnes souffrent de syncopes récurrentes, survenant quelquefois par an à plusieurs fois par semaine. L'identification de l'origine de ces pertes de connaissance est problématique et souvent coûteuse [455, 240, 528]. La cause qui doit être recherchée en priorité est la syncope d'origine cardiaque, due à une dysfonction de cet organe. Un autre risque est lié aux conséquences des chutes occasionnées par la perte de connaissance. Il y a également une souffrance psychologique chez ces individus, notamment parce que ces syncopes sont imprévisibles et donnent l'impression d'un évènement de mort subite qui peut être traumatisant pour l'entourage [437]. Comme l'illustre la figure 1.6 page 15, il existe trois grandes causes de syncopes [545] :

- Les syncopes cardiaques : Ces syncopes sont pathologiques car elles sont dues à une dysfonction (électrique et/ou mécanique) du cœur.²² C'est l'étiologie à exclure en premier lieu face à une syncope inexplicée, car elles peuvent entraîner un arrêt cardiaque. En effet, une syncope prémonitoire est rapportée dans 15 à 25% des morts subites liées à la pratique sportive, elles peuvent donc révéler une cardiopathie à risque vital [313].

Éléments de diagnostic différentiel : Elles sont rarement précédées de prodromes (ou alors des palpitations ou douleurs dans la poitrine), le sujet tombe sans ralentir sa chute avec ses mains, des facteurs de risque cardiovasculaires personnels et des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ou de mort subite sont fréquents.

- Les syncopes dues à une hypotension orthostatique (ou intolérance à l'orthostatisme) : Ces syncopes se définissent par une chute de la PAS de 20 mmHg et/ou de la PAD de 10 mmHg dans les 3 à 5 minutes qui suivent le passage de la position allongée à la position debout [47].

22. Comme une fibrillation ventriculaire [257], certains blocs atrio-ventriculaires [230], une dysplasie arythmogène du ventricule droit [570], ou encore un syndrome du QT long [390]. D'autres pathologies peuvent également entraîner des syncopes [112], notamment certaines tumeurs [26].

Elles peuvent être dues à une prise de produits altérant la régulation de la pression artérielle (alcool, vasodilatateurs, diurétiques), à un dysfonctionnement du système nerveux autonome (Parkinson, diabète), ou encore à une baisse du retour veineux (hypo-volémie ou rétention veineuse). Les deux premières causes entraîneront une non-adaptation des résistances vasculaires périphériques, la troisième une chute du débit cardiaque, toutes deux provoquant l'hypo-perfusion cérébrale [47].

Éléments de diagnostic différentiel : Elles sont rares avant 40 ans et fréquentes chez les sujets âgés [239], elles se manifestent juste après un changement de position.

- Les syncopes réflexes²³ : A la différence des deux précédentes, ces syncopes ne sont pas considérées comme pathologiques. Elles sont dues à un mécanisme réflexe qui entraîne une vasodilatation et/ou une bradycardie importante(s). Nous allons dans la suite de cette section 1.3 nous intéresser uniquement à ces syncopes réflexes.

Éléments de diagnostic différentiel : Elles ont souvent lieu dans des situations particulières (position debout prolongée, vue du sang, douleur importante, émotion forte) [9],²⁴ elles sont précédées de prodromes, et le sujet peut s'allonger avant le malaise ou ralentir sa chute avec ses mains ce qui limite le risque de blessure.

1.3.2 Syncopes réflexes et Test d'Inclinaison Passive (TIP)

Dans la population générale, environ 60% des syncopes sont des syncopes de type réflexe [531], qui sont causées par un stress orthostatique²⁵ ou émotionnel [9] dans la majorité des cas. Comme présenté sur l'image 1.7 page 17, le test d'inclinaison passive (TIP) consiste, après une phase de repos à l'horizontale, à mettre le sujet sur une table inclinée entre 60 et 80° pendant une durée comprise entre 20 et 45 minutes.²⁶ Cette position entraîne une chute de sang progressive dans les jambes et représente donc un stress orthostatique. Cela est principalement dû à l'inaction de la « pompe musculaire » censée augmenter le retour veineux en position debout. En effet, l'augmentation de la FC est insuffisante pour maintenir le débit cardiaque [506], qui dépend surtout de la vasoconstriction [82, 384, 91]. La précharge étant un déterminant majeur du débit cardiaque [46], ce dernier chute de 20 à 25% [187, 385].

Certaines personnes supportent très bien cette position pendant toute la durée du test, leur TIP est dit « négatif ». D'autres présentent plus ou moins rapidement des signes de lipothymie ou de réelles syncopes, leur TIP est alors considéré comme « positif ».

L'apparition du TIP dans la littérature en 1986 [241] a connu un succès très important puisque des études estimaient qu'une origine réflexe avait pu être attribuée à 50% des syncopes considérées jusqu'alors comme inexplicables [231]. L'efficacité du TIP pour différencier les sujets souffrant de syncope des sujets sains est bien démontrée [149]. Cependant, il apparaît aujourd'hui que le

23. Également appelées « vasovagales » ou « neuro-cardiogéniques »

24. Elles peuvent aussi être dues à un syndrome du sinus carotidien [232, 103, 49] ou survenir lors de situations particulières [21, 574].

25. Par exemple le maintien prolongé de la position debout. Un stress orthostatique est une situation dans laquelle un volume sanguin est retenu dans les membres inférieurs, entraînant une chute du volume sanguin central, et donc du retour veineux.

26. Les protocoles de cet examen peuvent varier, avec notamment l'utilisation de produits vasodilatateurs, modifiant de façon significative les résultats du TIP [247, 149].



FIGURE 1.7: Sujet de l'étude sur la table inclinée à 80° pendant la phase verticale du TIP, avec enregistrements hémodynamiques du TaskForce®Monitor.

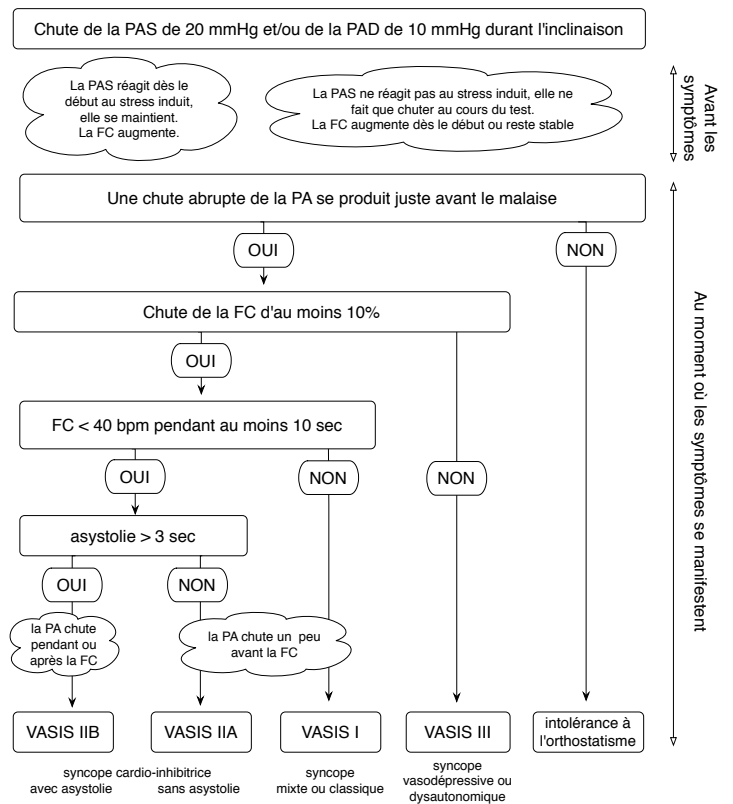


FIGURE 1.8: Classification VASIS des réactions réflexes lors d'un TIP [533], complétée par BRIGNOLE *et al.* (2000) concernant l'hémodynamique précédant la perte de connaissance [48].

TIP ne permet pas, au sein d'une population de personnes souffrant de syncopes inexplicées, d'identifier ceux souffrant de syncopes réflexes [532]. Le TIP permet de mettre en évidence une susceptibilité à l'hypotension présente chez presque tout le monde et exacerbée chez les sujets souffrant de syncopes [532].

Plusieurs patterns hémodynamiques précédant la syncope réflexe ont été identifiés. Ils sont présentés sur la figure 1.8 page 17 et permettent de définir 2 grands types de syncopes réflexes : celles d'origine cardiaque (VASIS II) et celles d'origine vasculaire (VASIS III). Lorsque les deux mécanismes semblent en cause la syncope réflexe est dite mixte (VASIS I). La figure 1.9 page 18 illustre les évolutions de la FC et des pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) lors d'une syncope réflexe survenue pendant un TIP.

Si les mécanismes impliqués dans les syncopes dues à une émotion forte ou à la douleur restent relativement mal connus [218], la « théorie ventriculaire » (ou réflexe de VON BEZOLD-JARISH) est aujourd'hui admise pour expliquer les syncopes réflexes lors d'un stress orthostatique comme le TIP [482, 4, 593, 455]. La chute de la précharge, associée à l'activation sympathique du cœur, peut entraîner des contractions « à vide » du ventricule gauche [482]. Ces contractions vont stimuler des mécanorécepteurs situés dans les parois des ventricules, qui vont à leur tour provoquer une décharge vagale importante, et donc entraîner une forte bradycardie et une vasodilatation. Cette réponse réflexe inadaptée entraîne une syncope.

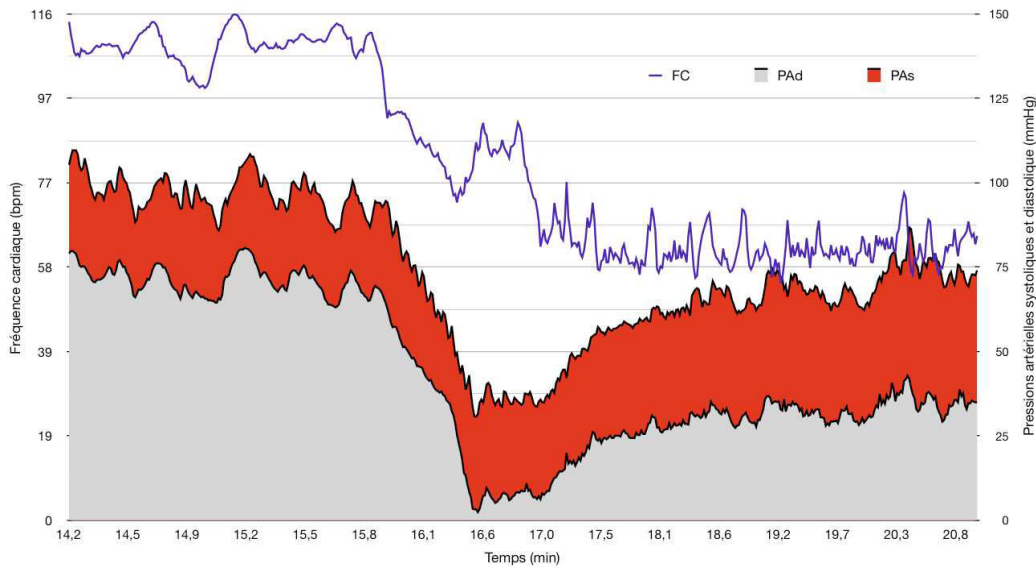


FIGURE 1.9: Enregistrements de FC et des pressions artérielles systolique (PAs) et diastolique (PAAd) en fonction du temps durant un TIP pendant une syncope réflexe mixte (données personnelles).

1.3.3 Syncopes, TIP, et cœur d'athlète

Il a été montré que la relation entre entraînement en endurance et susceptibilité aux syncopes suit une courbe en U. En effet, chez des sujets sédentaires et souffrant de syncopes réflexes, le fait de suivre un entraînement en endurance régulier et modéré permet de diminuer la fréquence des syncopes [67, 89, 353, 354, 154]. A l'opposé, il est bien reconnu dans la littérature que les sportifs entraînés en endurance sont plus à risque de syncopes réflexes que la population générale [557, 567].²⁷ Le diagnostic étiologique de ces malaises per- ou post-effort est très important et doit notamment permettre de différencier une cause cardiaque d'une cause réflexe.²⁸

Les mécanismes sont encore discutés,²⁹ la difficulté étant d'expliquer à la fois pourquoi un entraînement en endurance « modéré » améliore cette susceptibilité aux syncopes, mais aussi pourquoi ce même entraînement suivi de manière plus intense augmente le risque de syncope réflexe [289]. La susceptibilité aux syncopes étant multi-factorielle, plusieurs paramètres liés au système cardiovasculaire, modifiés par l'entraînement en endurance, peuvent intervenir [289]. Quatre mécanismes ont été proposés :

1. Le tonus vagal plus important

L'augmentation de l'activité parasympathique pourrait expliquer la moindre tolérance aux syncopes chez les sujets entraînés en endurance [493, 20]. En effet, la syncope réflexe se caractérise par une décharge vagale brutale, un tonus vagal de base plus élevé pourrait donc expliquer une plus grande sensibilité aux syncopes réflexes.

27. Cette thématique est née dans les années 1960, devenant un champ de recherche important vers 1980 dans le domaine de la recherche spatiale [248].

28. Nous avons proposé dans la revue *Cardio & Sport* un résumé pratique de la littérature sur les conduites à tenir face à un sportif se plaignant de syncopes [313].

29. Les premières études suggéraient que tant que le $\dot{V}O_{2max}$ restait inférieur à $55-60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ l'entraînement en endurance améliorerait la susceptibilité aux syncopes réflexes [86], mais cette hypothèse a été invalidée par la suite [85, 424].

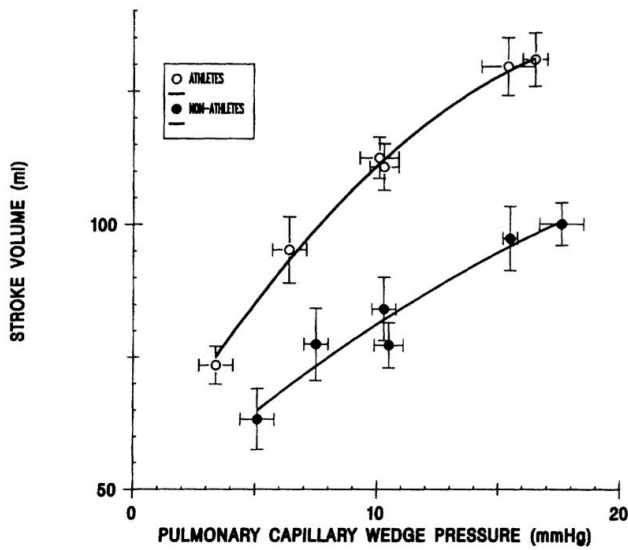


FIGURE 1.10: Courbe de FRANCK-STARLING : volume d'éjection systolique (VES, ml) en fonction d'un indice de la précharge chez des sujets entraînés en endurance (○) ou non-entraînés (●) [290].

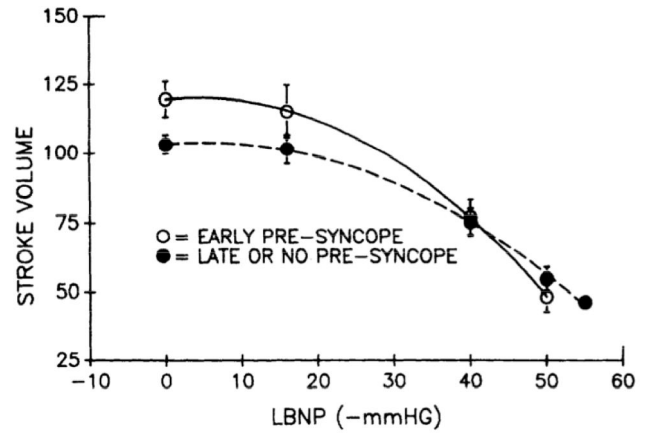


FIGURE 1.11: Evolution de VES lors d'une hypotension simulée croissante, chez des sujets susceptibles à l'hypotension (○) ou non (●) [289].

2. L'hypertrophie cardiaque

Cette hypertrophie semble entraîner l'altération du mécanisme de FRANCK-STARLING, qui régule la force de contraction du cœur en fonction du remplissage du ventricule gauche. Lorsque le remplissage du ventricule gauche augmente, l'étirement de ses parois provoque automatiquement une augmentation de la force de contraction du cœur.³⁰ La relation inverse est également vraie, ce qui permet au débit cardiaque d'être adapté au retour veineux. Toutefois, cette relation est modifiée par l'entraînement en endurance [290, 287]. Ainsi, pour un même volume télé-diastolique, un cœur entraîné en endurance pourra éjecter plus de sang qu'un non-entraîné. Par conséquent, pour une même augmentation absolue de la précharge du ventricule gauche, comme c'est le cas par exemple lors d'un effort physique, l'augmentation du volume d'éjection systolique (VES) sera proportionnellement plus importante chez les athlètes endurants. Mais à l'inverse, lors d'une chute du volume télé-diastolique (comme c'est le cas lors du maintien de la position debout ou lors d'un TIP) le VES chutera également de façon proportionnellement plus importante chez les entraînés en endurance [290]. La figure 1.10 page 19 illustre cette relation. Cela pourrait augmenter la susceptibilité aux syncopes car la chute du VES lors d'un stress orthostatique semble liée à la survenue de syncope comme le montre la figure 1.11 page 19. Par conséquent, pour LEVINE, c'est l'hypertrophie cardiaque, qui nécessite un temps relativement long d'entraînement, qui expliquerait pourquoi un entraînement intense et prolongé en endurance augmente la susceptibilité aux syncopes [287].

3. L'augmentation de la volémie qui altère le baroréflexe cardiaque

Le baroréflexe est le mécanisme permettant de réguler la pression artérielle (PA), qui est le produit de trois facteurs : la FC, le VES et les résistances vasculaires périphériques. Des barorécepteurs³¹ sensibles à la déformation des vaisseaux qui peut être induite par des va-

30. Cela est dû à l'augmentation du nombre de ponts formés entre l'actine et la myosine.

31. Situés sur la crosse aortique et le sinus carotidien pour les barorécepteurs artériels et dans les quatre cavités

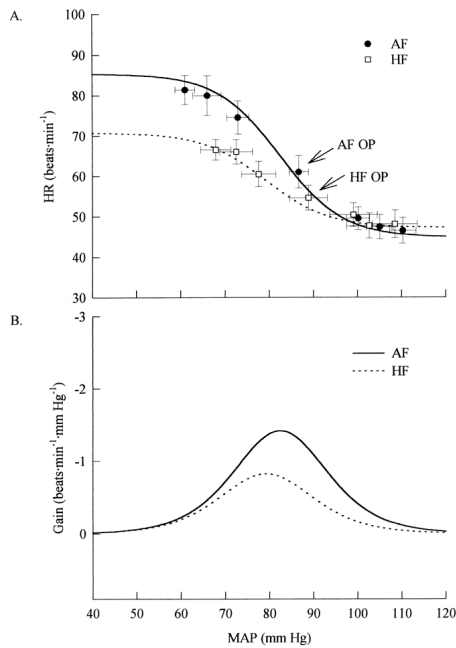


FIGURE 1.12: Sensibilité (A) et gain (B) du baroréflexe cardiaque aortique chez des sujets moyennement (●; *AF*, *average fit*) ou très entraînés en endurance (○; *HF*, *high fit*) (*OP*, *operating point*) [510].

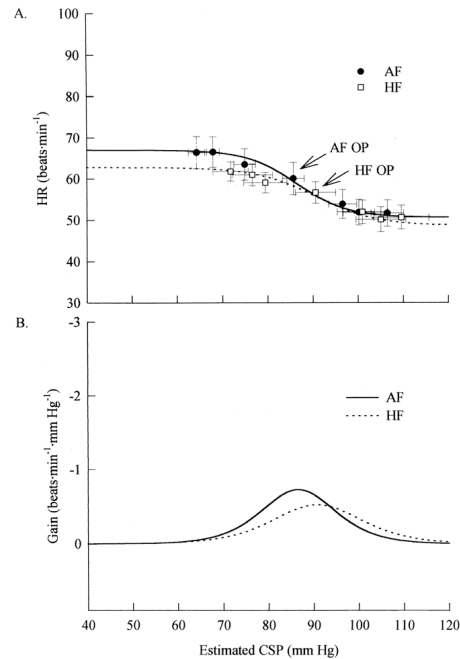


FIGURE 1.13: Sensibilité (A) et gain (B) du baroréflexe cardiaque carotidien chez des sujets moyennement (●) ou très entraînés en endurance (○) [510]. Aucune différence significative n'a été trouvée.

riations de pression ou de volume envoient un influx nerveux inversement proportionnel à la PA au bulbe rachidien. Ce dernier module alors son message effecteur, par l'intermédiaire du sympathique et du parasympathique, à destination des vaisseaux et du nœud sinusal en fonction de la situation.

C'est principalement la sensibilité du baroréflexe cardiaque aortique qui semble altérée chez les athlètes endurants [507, 510, 493, 522, 494]. SMITH *et al.* (2000) [510] ont précisément caractérisé les particularités des baroréflexes cardiaques aortique et carotidien chez ces athlètes (figures 1.12 et 1.13 page 20). Sur la figure 1.12 l'intervalle de réponse de FC est significativement inférieur chez les entraînés en endurance (A), de même que le pic de réponse du gain (B). L'augmentation de la volémie induite par l'entraînement semble liée à cette altération, comme le suggère la corrélation négative observée entre la sensibilité du baroréflexe cardiaque et l'augmentation du volume plasmatique [131, 353]. Elle augmente en effet le VES, qui accentue les contraintes que subissent les barorécepteurs aortiques et carotidiens, ce qui pourrait diminuer à terme leur sensibilité [493, 289]. La volémie pourrait également limiter l'efficacité du baroréflexe artériel en maintenant son inhibition par le baroréflexe cardiopulmonaire [385].³²

Cette diminution de la sensibilité du baroréflexe cardiaque semble logique. En effet, si le VES augmente, les barorécepteurs peuvent (ou doivent) être moins sensibles, une plus petite variation de leur tonus entraînant des changements équivalents du débit cardiaque [289]. Ainsi, LEVINE [287] reprend les chiffres de l'étude de SMITH et RAVEN (1986) [509] et pro-

cardiaques, la veine cave, les artères pulmonaires et les poumons pour les barorécepteurs centraux.

32. Normalement en cas d'hypotension les barorécepteurs centraux sont moins stimulés, ce qui augmente la sensibilité des barorécepteurs artériels (qui sont inhibés lorsque les centraux sont stimulés). Cette adaptation semble altérée chez les athlètes endurants avec l'augmentation de la volémie [385].

pose d'exprimer le baroréflexe en $\text{ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}$, en multipliant la sensibilité du baroréflexe cardiaque par le VES. Et les différences de sensibilité entre entraînés et non entraînés (0.99 vs. $1.38 \text{ batt}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$) sont équilibrées par les différences de VES (101 vs. 71 ml) avec au final $100 \text{ ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ chez les entraînés et $98 \text{ ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ chez les non-entraînés [287]. Pour finir, il nous semble important de préciser que le rôle du baroréflexe cardiaque dans le résultat d'un TIP semble mineur [130]. En effet, la susceptibilité aux syncopes réflexes n'est pas nécessairement corrélée à la sensibilité du baroréflexe cardiaque [215].

4. Les modifications vasculaires

Plusieurs travaux plus récents ont montré également une altération du baroréflexe vasculaire chez des sujets souffrant de syncopes [461, 576, 88, 399, 82, 308]. Les « vaisseaux d'athlètes » [177] deviennent une thématique de recherche à part entière, sur le même principe que le « cœur d'athlète ». La capacité de vasodilatation des athlètes endurants est notamment améliorée [311, 60]. Cette compliance plus importante, intéressante pour la performance, pourrait cependant augmenter le risque de syncopes réflexes, en augmentant la proportion de sang dans les membres inférieurs. OGOH *et al.* (2003) [385] ont montré d'ailleurs que les athlètes endurants dépendent plus que les autres de leur capacité à maintenir un retour veineux suffisant durant une position d'hypotension pour éviter la syncope.

Deux types de mécanismes ont été proposés pour expliquer l'apparition d'une syncope. Premièrement, une diminution de l'activation centrale du tonus vasculaire pourrait être impliquée. En effet, l'augmentation de la volémie pourrait limiter le contrôle vasculaire du baroréflexe cardiopulmonaire, essentiellement au niveau des bras [302, 301].³³

Deuxièmement, cela pourrait être dû à une diminution de la réponse vasculaire aux sollicitations sympathiques [137], causée par une altération des récepteurs vasoconstricteurs α suite à l'entraînement [109].

Ainsi, plusieurs auteurs ont montré que les adaptations cardiaques et vasculaires durant un TIP sont modifiées avec l'entraînement en endurance. Cependant, il nous semble important de préciser que de nombreuses études travaillant sur cette thématique n'ont pas rapporté de différence significative du taux de TIP positif entre athlètes et sédentaires [86, 85, 425, 510, 179, 154, 424, 287, 289, 87]. Seule LEVINE *et al.* (1991) [290] ont rapporté cette différence. Elle a également été retrouvée par deux études utilisant le LBNP,³⁴ chez des athlètes masculins [290] et féminins [346].

33. La vasoconstriction dépend ici de la pression veineuse centrale, selon une relation inverse. Comme l'augmentation de la volémie augmente cette pression veineuse centrale, elle entraîne alors également une chute de la vasoconstriction des membres supérieurs.

34. Le *Lower Body Negative Pressure* est une technique entraînant les mêmes mécanismes que le TIP. Le sujet reste allongé sur la table mais ses membres inférieurs sont placés dans un caisson étanche à l'intérieur duquel est créée une dépression [542].

1.4 Bilan : la bradycardie est-elle un facteur de risque d'anomalies ECG et de syncope ?

Les modifications du SNA induites par l'entraînement en endurance sont, selon certains travaux, à l'origine de la bradycardie [92], des particularités ECG [492, 273] et de la susceptibilité accrue aux syncopes [493, 20] retrouvées chez ces athlètes. Pour d'autres études, c'est surtout l'hypertrophie cardiaque qui pourrait expliquer la bradycardie [77, 293, 236] et certaines particularités ECG [513, 412] et la susceptibilité accrue aux syncopes [287] que présentent les sportifs endurants. Ces constats nous amènent à faire l'hypothèse que chez les sportifs entraînés en endurance, les bradycardes pourraient présenter plus de particularités ECG et une susceptibilité accrue aux syncopes par rapport à leurs homologues non bradycardes.

Il existe cependant des travaux attribuant l'origine de la bradycardie à une chute de la FC intrinsèque, du fait d'un remodelage de certains canaux ioniques [125]. Les facteurs génétiques semblent également déterminants pour expliquer la bradycardie [508, 479]. En outre, pour expliquer la plus grande susceptibilité à l'hypotension présente chez les athlètes endurants, certains travaux ont mis en avant le rôle des adaptations vasculaires [385] et de l'hypervolémie altérant l'activité des barorécepteurs [493, 289, 385]. Ces études nous ont incité quant à elles à penser que ces trois particularités du cœur d'athlète (la bradycardie, les particularités ECG, et la susceptibilité aux syncopes) ne sont pas liées.

L'objectif de l'étude BRADY était d'évaluer si les athlètes endurants bradycardes présentent plus de particularités ECG et une susceptibilité à l'hypotension accrue par rapport à leurs homologues non bradycardes de même niveau d'entraînement.

Chapitre 2

COeur du Senior Sportif - Étude COSS

De nombreuses études ont montré qu'un entraînement modéré en endurance joue un rôle à la fois de prévention et de traitement des maladies cardiovasculaires chez les seniors [503, 252]. Par exemple HAKIM *et al.* (1998) [189] ont montré qu'une activité physique de faible intensité comme la marche à pied augmentait l'espérance de vie de retraités non fumeurs (âgés de 61 à 81 ans) suivis pendant 12 ans. Le taux de mortalité chez les hommes marchant moins de 1,6 km par jour était proche du double de celui des hommes marchant plus de 3,2 km par jour (40,5% *vs.* 23,8%) [189]. La distance marchée quotidiennement était inversement corrélée à la mortalité.

Cependant, les effets de l'entraînement en endurance intense sur les fonctions cardio-vasculaires des seniors sont bien moins démontrés. L'étude de DONAL *et al.* (2010) [116] visait à comparer les paramètres cardiaques au repos et à l'effort sous maximal de 4 groupes de sujets sains : sportifs ou sédentaires, âgés de moins de 35 ans ou de plus de 50 ans. Les résultats ont montré notamment que la fonction systolique du ventricule gauche n'était pas différente entre les 4 groupes au repos comme à l'effort sous maximal.¹ Si le strain longitudinal à l'effort était amélioré chez les jeunes athlètes par rapport aux jeunes sédentaires, cette différence n'était pas retrouvée entre les deux groupes de seniors. La fonction diastolique n'était pas non plus améliorée chez les seniors entraînés par rapport à leurs homologues sédentaires. Ces résultats étaient alors parmi les premiers publiés sur le sujet. Une limite évoquée par les auteurs était le fait que la plupart de leurs athlètes de plus de 50 ans étaient « devenus athlètes sur le tard », souvent après un changement dans leur activité professionnelle. En effet, les paramètres cardiovasculaires de ces sportifs « tardifs » sont peut-être différents de ceux des seniors ayant suivi un entraînement régulier dès le plus jeune âge et tout au long de leur vie. Cette hypothèse a été à l'origine de l'étude COSS.

De plus, si le « cœur d'athlète » est un concept qui a été bien étudié en physiologie [138], les adaptations vasculaires représentent une thématique de recherche importante, certains auteurs évoquant une possible « artère de l'athlète » [177]. La morphologie des artères ainsi que leurs fonctions s'altèrent avec l'âge, ce qui est associé à une augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires [553]. Des études ont montré que l'entraînement en endurance permet de ralentir cette altération.² Cependant plusieurs questions demeurent sur cette relation puisque de nom-

1. Les fonctions cardiaques et les indices utilisés pour les mesurer sont présentés en annexe 2.1 page 147.

2. Les potentiels bénéfiques vasculaires d'un entraînement en endurance sont nombreux [177], il pourrait ainsi améliorer la capacité de vasodilatation et faciliter le développement de collatérales coronaires [199, 469].

breux paramètres semblent intervenir comme le type et la durée de l'entraînement, ou encore l'âge des sujets [176].

Les deux sections suivantes ont donc pour objectif de présenter les bénéfices cardiaques et vasculaires de deux types d'entraînement : d'une part un entraînement en endurance débuté jeune puis suivi pendant de nombreuses années, et d'autre part un entraînement de plus courte durée initié à un âge plus avancé.

2.1 Bénéfices cardiovasculaires chez les seniors d'un entraînement au long cours

2.1.1 Sur le ventricule gauche

Tout d'abord, l'hypertrophie cardiaque induite par l'entraînement, bien documentée chez les sujets jeunes, est également retrouvée chez les athlètes seniors par rapport à leurs homologues sédentaires [16, 589]. Cependant, d'un point de vue fonctionnel, le vieillissement modifie les mécanismes du couplage excitation-contraction et diminue la réponse contractile aux stimulations des β -récepteurs. L'âge entraîne également une réduction du nombre de myocytes, associée à une hypertrophie des myocytes restants et à une augmentation du tissu interstitiel [588]. Ces mécanismes peuvent donc potentiellement avoir un effet délétère sur les fonctions systolique et diastolique du ventricule gauche (VG).

La fonction systolique du VG ne diminue pas naturellement avec l'âge en l'absence de pathologie [298, 372], la valeur moyenne de la fraction d'éjection³ étant de 65% [588]. La majorité des études n'ont donc pas montré de différence entre des seniors entraînés et leurs homologues sédentaires, au repos comme à l'effort [16, 116].⁴ Deux études ont cependant rapporté une amélioration de la fraction d'éjection à l'effort chez des seniors sportifs au long cours par rapport à leurs homologues non sportifs [43, 476].⁵

La fonction diastolique du VG se détériore avec l'âge mais cette évolution semble pouvoir être ralentie par l'entraînement en endurance. Elle dépend de deux facteurs : son élastance (capacité à retourner à la position initiale après la systole, qui contribue à la succion nécessaire au remplissage passif) et sa compliance (capacité à se déformer lors de son remplissage). ARBAB-ZADEH *et al.* (2004) [16] ont montré que malgré une fonction contractile du VG qui semble identique à celle des sédentaires, les athlètes seniors ont une compliance du VG supérieure. Ce résultat a été retrouvé dans d'autres études [43, 150, 32]. L'amélioration de la fonction diastolique du VG induite par l'entraînement en endurance apparaît clairement lorsque les conditions de charge

3. Les différents indices des fonctions cardiaques et vasculaires sont présentés en annexe 2 page 147.

4. Une étude, sponsorisée notamment par la FIFA, rapporte une amélioration des indices de la fonction systolique du VG au repos chez des seniors de 68 ± 2 ans pratiquant depuis longtemps du football, par rapport à un groupe apparié de non entraînés [470]. C'est à notre connaissance la seule à rapporter cette amélioration.

5. Une autre étude montre chez 84 coureurs à pied âgés de 50 ± 11 ans [22-69] s'entraînant 54 ± 19 km par semaine une amélioration des valeurs de strain 2D des fonctions systolique et diastolique du VG par rapport aux valeurs disponibles dans la littérature pour un public similaire non entraîné [468]. L'absence de groupe contrôle et l'absence de différence de FC de repos avec les sujets contrôles utilisés limitent cependant ces conclusions.

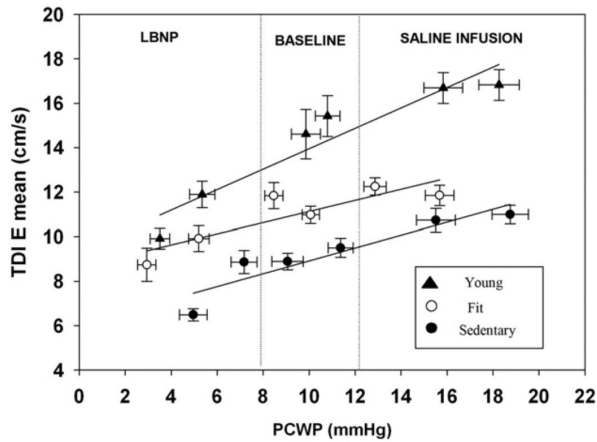


FIGURE 2.1: E' en fonction de la pression dans l'oreillette gauche (calcul indirect) chez des jeunes sujets sédentaires (▲) et des seniors entraînés (○) ou sédentaires (●) [419].

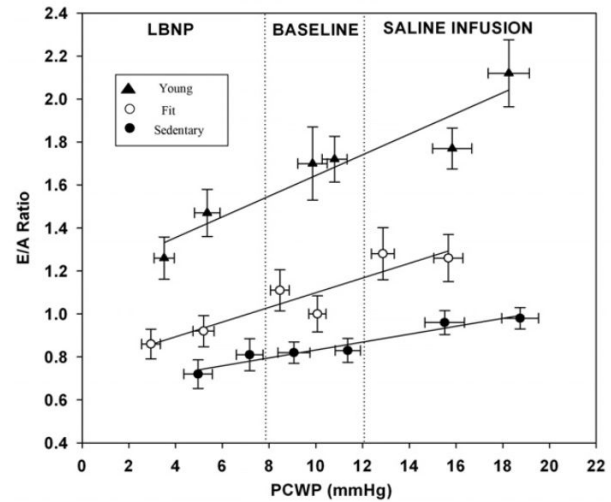


FIGURE 2.2: E/A en fonction de la pression dans l'oreillette gauche (calcul indirect) chez des jeunes sujets sédentaires (▲) et des seniors entraînés (○) ou sédentaires (●) [419].

sont identiques [588]. Au niveau des mécanismes explicatifs, la compliance du VG diminue avec l'âge, notamment parce que le nombre de myocytes diminue ce qui augmente la part relative de collagène [419]. Or des études ont montré que l'entraînement diminue la quantité de collagène myocardique [56, 556] et qu'il pourrait ralentir la mort de ces cellules [556, 219].

L'effet de l'entraînement sur l'évolution de la fonction diastolique avec l'âge a été précisé par PRASAD *et al.* (2007) [419] qui ont utilisé des mesures invasives dans différentes conditions de charge. Ils ont confirmé que l'entraînement en endurance permettait de ralentir la rigidification du VG due à l'âge. Plus précisément l'entraînement ne semble pas avoir d'effet sur le temps de relaxation isovolumique du VG ni sur la vitesse de propagation du flux mitral initial (onde E). Il semble néanmoins pouvoir limiter l'altération de E' au niveau de l'anneau mitral et du rapport E/A comme le montrent les figures 2.1 et 2.2 page 25. Ainsi, ces auteurs ont proposé que l'entraînement pourrait limiter la chute de la compliance du VG, mais pas celle de l'élastance.⁶

Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés par tous les travaux. En effet, JUNGBLUT *et al.* (2000) [227] n'ont pas montré de différence concernant les indices de la fonction diastolique mesurés au repos et quelques minutes après un effort maximal chez des sujets de 69 ans très entraînés par rapport à leurs homologues sédentaires. De plus selon NOTTIN *et al.* (2004) [380], l'entraînement ne ralentit pas la chute des propriétés de relaxation du VG. D'après leurs résultats, si les études précédentes trouvent une onde E supérieure chez les athlètes seniors par rapport aux sédentaires, cela est dû à une FC plus basse et à une volémie plus importante.

2.1.2 Sur les artères

L'entraînement en endurance au long cours modifie la fonction et la morphologie des gros vaisseaux chez les seniors. Tout d'abord, la fonction vasculaire met en jeu l'endothélium⁷ et renvoie à la capacité de vasodilatation pour un volume de sang donné. Cette compliance des artères diminue avec l'âge [540] ce qui est associé au développement de pathologies cardiovascu-

6. Ces différents indices de la fonction diastolique du VG sont présentés en annexe 2.1 page 147.

7. L'endothélium tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins.

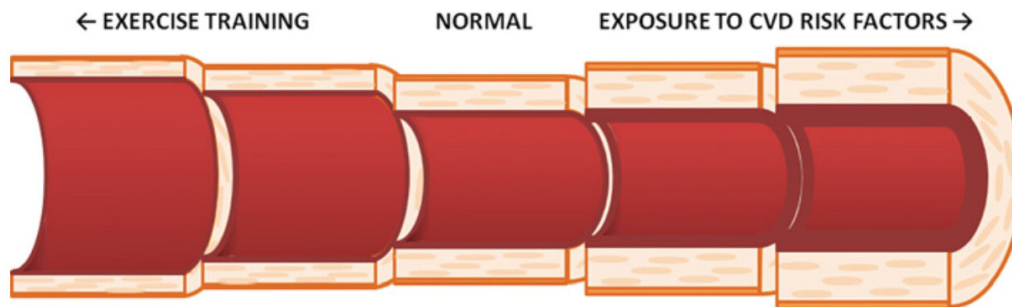


FIGURE 2.3: Conséquences d'une exposition prolongée à des facteurs de risque cardiovasculaire (vers la droite) ou à un entraînement en endurance (vers la gauche) sur la morphologie des artères [551].

lares [422, 551] et notamment de l'hypertension [320]. De nombreuses études ont montré qu'un entraînement en endurance régulier limite cette altération [449, 110, 433, 538, 186, 38], même si la compliance reste inférieure à celle de sujets plus jeunes [177, 335]. Une certaine intensité et/ou durée de l'entraînement semble(nt) nécessaire(s) pour observer ces effets [540]. L'amélioration de la fonction endothéliale est chronologiquement la première adaptation suite à un entraînement en endurance, avant les modifications morphologiques [275, 560].

Dans un deuxième temps, l'entraînement va modifier la morphologie des gros vaisseaux [275, 560], ce qui peut expliquer pourquoi certains travaux ne retrouvent pas d'effet bénéfique de l'entraînement sur la fonction vasculaire. En effet, la dilatation de ces vaisseaux observée dans un second temps, pourrait réduire les contraintes sur les parois (*shear stress*) à l'origine des adaptations fonctionnelles [561, 177, 560]. Les effets des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'entraînement sur la morphologie des vaisseaux sont résumés sur la figure 2.3 page 26 [551]. Les facteurs de risque cardiovasculaire entraînent un épaississement des parois sans modification du diamètre intérieur appelé « lumière » du vaisseau. A l'opposé, l'entraînement diminue l'épaisseur des artères, augmente la lumière et le diamètre des vaisseaux [177]. Si les mécanismes de ces adaptations ne sont pas totalement connus, plusieurs sont supposés : l'augmentation des contraintes hémodynamiques locales qui s'exercent sur l'endothélium (*shear stress*) [177, 561], l'augmentation chronique de la PA ou encore une modification du tonus vasculaire local [551].

L'indice le plus robuste pour mesurer la présence de plaque d'athérome est la mesure de l'épaisseur intima-media sur l'artère carotide [551].⁸ L'artère la plus étudiée a donc été l'artère carotide. De nombreuses études transversales ont montré une relation inverse entre la quantité d'activité physique déclarée par questionnaire [228, 376]⁹ ou estimée par un test physique [423, 276] et l'épaisseur de l'intima-média de la carotide [551]. Ces effets sont également observés chez des sujets hypertendus [438]. L'entraînement en endurance peut donc modifier le remodelage des gros vaisseaux centraux [177]. Une durée (plusieurs années) et une intensité d'entraînement suffisantes semblent également ici nécessaires pour observer cet effet de l'entraînement sur la morphologie de la carotide [551]. Cela peut expliquer pourquoi certains travaux ne trouvent pas

8. De l'intérieur vers l'extérieur une artère est entourée de 3 couches de tissus : l'intima (qui contient l'endothélium), la média (qui contient les cellules musculaires lisses) et l'adventice. Les plaques d'athérome se développent entre l'intima et la média.

9. D'après certaines de ces études l'activité physique (rapportée par questionnaire) ralentirait en moyenne de 3 à 6 ans l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne [228, 376].

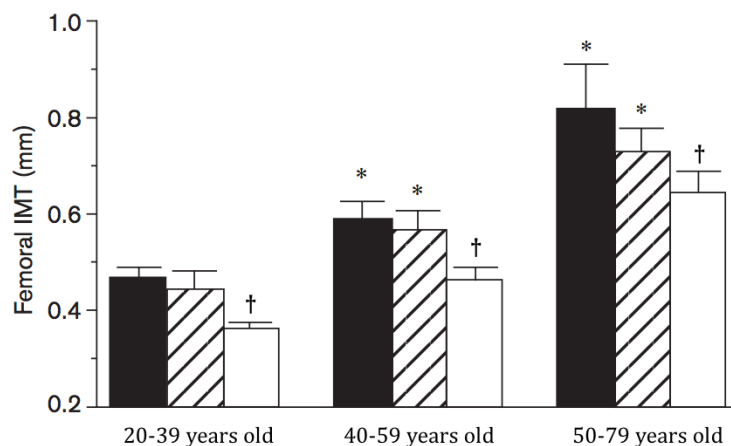


FIGURE 2.4: Epaisseur intima-média de l'artère fémorale (*Femoral IMT*) chez des hommes dans 3 catégories d'âge et qui ne s'entraînent pas (en noir), suivent un entraînement modéré (en hachuré) ou intense en endurance (en blanc) [345]. *, $p < 0.001$ vs. le même niveau d'entraînement dans la catégorie plus jeune ; †, $p < 0.001$ vs. les sédentaires dans la même catégorie d'âge.

l'épaisseur de l'intima-média carotidien différente chez des sujets entraînés par rapport à des sédentaires [541, 418, 344].

En revanche, les artères périphériques semblent se remodeler plus rapidement en réponse à l'exercice [344]. En effet, si les résultats concernant l'artère carotide (qui est centrale) peuvent être discordants, les études sur l'artère fémorale ont montré dans la grande majorité des cas un remodelage de ce vaisseau suite à un entraînement en endurance [113, 345]. Cela semble d'autant plus vrai que l'artère irrigue des muscles utilisés pendant l'effort [445, 113, 552, 446]. Comme pour la carotide il existe un effet dose-réponse illustré par la figure 2.4 page 27. Ces résultats semblent contradictoires avec ceux des études précédentes de cette équipe sur l'épaisseur intima-média de la carotide [541, 344]. Cela montre à nouveau que les adaptations vasculaires induites par l'entraînement ne sont pas les mêmes selon les vaisseaux sanguins.

L'entraînement au long cours semble donc bien en mesure de modifier la morphologie des artères. Cependant cette relation dépend du type d'entraînement, de sa durée, du sexe et des paramètres cardiovasculaires des sujets. Le type d'entraînement en endurance, continu ou intermittent, pourrait également influencer différemment le remodelage des artères [177]. Ainsi, une étude récente réalisée sur des participants au marathon de Boston de 2012 et leurs homologues non-entraînés, âgés en moyenne de 46 ± 12 ans, montre que la pratique régulière à haute intensité de la course à pied améliore les facteurs de risques cardiovasculaires (profil lipidique, FC de repos, IMC, ...) sans ralentir l'apparition de l'athérosclérose (pas de différence de pression artérielle centrale, de rigidité artérielle, ni d'épaisseur intima-média de la carotide) [546]. D'après ces résultats, l'ancienneté de l'entraînement n'aurait donc pas d'influence sur les paramètres vasculaires mesurés.

2.2 Quels bénéfices cardiovasculaires d'un entraînement en endurance initié sur le tard ?

Globalement les études précédentes ont montré qu'un entraînement en endurance au long cours permet de limiter la chute de la fonction diastolique du VG, d'améliorer la compliance des gros vaisseaux et de remodeler ces vaisseaux. Étant donné que l'âge entraîne une irréversible augmentation du collagène dans ces tissus [156], ces effets sont-ils les mêmes lorsque l'entraînement est réalisé chez des sujets dont le cœur et les vaisseaux subissent déjà les effets du vieillissement ?

2.2.1 Sur le ventricule gauche

Une étude réalisée en 1993 a montré que 6 mois d'entraînement en endurance amélioraient la fonction diastolique du VG chez 14 sujets âgés en moyenne de 68 ans et chez 17 autres âgés en moyenne de 28 ans [291]. Cependant plus récemment deux études menées par l'équipe de LEVINE ont porté sur l'effet d'un entraînement en endurance intense d'1 an chez 12 sujets jeunes (dont 7 hommes, 29 ± 6 ans) [17] et chez 12 sujets âgés (dont 6 hommes, 70.6 ± 3 ans) [156] auparavant sédentaires. Elles ont montré une amélioration significative du $\dot{V}O_2\text{max}$ et une hypertrophie cardiaque comparable à celle d'athlètes endurants de haut niveau du même âge. Cette hypertrophie était associée à une modification des courbes pression-volume du VG. Chez les seniors, l'étude a montré également une amélioration partielle de certains indices de la fonction diastolique du VG après 1 an d'entraînement.¹⁰ Cependant d'après les auteurs cela n'était pas dû à une amélioration de la fonction diastolique du VG mais s'expliquerait par l'augmentation de la volémie et par la diminution de la FC de repos du fait de l'entraînement.

Ainsi, l'hypertrophie cardiaque induite par l'entraînement se retrouve également chez les seniors qui entreprennent un entraînement aérobie à 70 ans. Cependant l'amélioration de la fonction diastolique du VG présente chez les athlètes seniors ayant suivi un entraînement régulier tout au long de leur vie ne semble pas se retrouver chez les sujets qui entreprennent un entraînement à 70 ans. Ces résultats restent à confirmer par d'autres travaux sur des sujets plus jeunes et avec d'autres types d'entraînement.

Très peu d'études existent concernant la fonction systolique du VG. Trois études réalisées dans les années 1990 ont montré une amélioration à l'effort après un entraînement en endurance de 6 à 12 mois chez des hommes âgés de 65 ans environ [128, 525, 515].

2.2.2 Sur les artères

Des études ont montré que les fonctions artérielles sont améliorées suite à un entraînement en endurance de 3 mois¹¹ chez des hommes d'environ 55 ans [540, 110]. Ces modifications peuvent cependant être dues à un changement du tonus autonome s'appliquant à ces vaisseaux et pas nécessairement à un changement de la morphologie des vaisseaux [551, 554]. GREEN *et al.* [176]

10. E/A, temps de relaxation isovolumique du VG et vitesse de propagation du flux mitral initial.

11. Pendant les 2 à 3 premières semaines l'entraînement consistait à marcher 30 min par jour 3 à 4 jours par semaine à 60% de FC max. Lorsque cet effort était bien toléré la durée de l'exercice était augmentée à 40-45 min par jour et à 70-75% de la FC max 5 à 6 jours par semaine.

ont analysé les résultats de 13 études regroupant 182 sujets de 41 ± 17 ans ayant suivi au moins 2 entraînements hebdomadaires pendant 8 à 16 semaines. Ils ont montré que les effets de l'entraînement sur la fonction vasculaire n'étaient pas systématiques. Les améliorations concernaient environ 75% des sujets et se manifestaient davantage chez les personnes plus légères, avec des fonctions endothéliales moins bonnes avant l'entraînement et pour lesquelles la durée de l'entraînement était plus importante. L'amélioration de ces indices de la fonction vasculaire était indépendante de l'amélioration des facteurs de risques cardio-vasculaires. Une explication pour les 24% de non-répondeurs était qu'ils ont peut-être plus précocement modifié la morphologie de leurs vaisseaux, limitant comme nous l'avons vu les changements de fonction [561, 177, 560].

Concernant la morphologie des vaisseaux, des entraînements en endurance allant de 8 à 24 semaines chez des seniors ont provoqué une diminution de l'épaisseur des parois des artères [178, 113, 552] et du rapport paroi:lumière de ces vaisseaux [178]. Les effets de l'entraînement sur l'épaisseur de la paroi des vaisseaux semblent demander un certain temps. En effet, plusieurs études ont souligné que 8 semaines d'entraînement n'étaient pas suffisantes pour mettre en évidence ces effets [553, 554].

Les modifications morphologiques et fonctionnelles semblent à nouveau intervenir principalement sur les gros vaisseaux sollicités par l'entraînement [541]. En effet, THIJSEN *et al.* (2007) [553] ont étudié les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des artères fémorales, carotidiennes, et brachiales chez des hommes de 70 ± 3 ans suite à 8 semaines d'entraînement en vélo (3 séances par semaine). Ils n'ont pas montré d'effet sur les paramètres mesurés au niveau des artères carotidiennes et brachiales. En revanche, les indices morphologiques et fonctionnels de l'artère fémorale, qui est davantage concernée par ce type d'entraînement, étaient améliorés.

A notre connaissance la plus longue étude est celle menée par FUJIMOTO *et al.* (2010) [156] qui ont montré qu'un an d'entraînement intense en endurance chez des seniors permettait d'augmenter la compliance et de diminuer l'élastance artérielle.¹² Ces deux paramètres atteignaient les mêmes valeurs chez des seniors entraînés depuis 1 an que chez des seniors ayant suivi un entraînement régulier tout au long de leur vie [156].¹³ D'après ces auteurs, l'amélioration de la fonction artérielle suite à l'entraînement jouerait un rôle important dans l'augmentation du volume d'éjection systolique en optimisant le couplage ventriculo-artériel. Cela permettrait d'augmenter la réserve cardiaque à l'effort malgré l'absence d'amélioration de la fonction diastolique du VG [156].

12. L'élastance artérielle est l'opposée de la compliance. C'est un indice robuste de la postcharge [237].

13. Une étude avait également montré qu'un programme de réhabilitation cardiaque de 12 mois chez des seniors coronariens permettait de diminuer la gravité des lésions coronaires [527].

2.3 Bilan : 40 ans est-il trop tard pour commencer à s'entraîner en endurance ?

Aucune étude ne semble actuellement répondre à cette question, mais les travaux existant justifient cette interrogation. En effet, dans les études transversales, les seniors considérés comme entraînés (qui sont comparés aux sédentaires) sont des personnes qui suivent un entraînement en endurance depuis au moins 5 [116] à 10 ans [380]. Parmi ces athlètes âgés dans les études de 60 à 70 ans, certains ont peut-être commencé leur entraînement dès le plus jeune âge, mais d'autres ont pu initier cette activité plus tard dans leur vie, à l'occasion de changements professionnels ou personnels. Étant donné l'effet dose-réponse mis en évidence par les études précédentes [177, 65, 176], ainsi que l'influence potentielle de l'âge auquel l'entraînement est initié [496, 65], ces deux types de sujets présentent donc peut-être des adaptations cardiovasculaires différentes. En outre, les études longitudinales nous ont renseigné sur les effets d'un entraînement relativement court, de quelques mois à 1 an, chez des sujets de plus de 60 ans auparavant sédentaires. Cette durée est peut-être insuffisante pour observer un effet de l'entraînement sur les morphologies et les fonctions cardio-vasculaires.

Au total, les effets d'un entraînement en endurance initié après 40 ans sur les paramètres cardiaques et vasculaires de seniors de 60 ans n'ont jamais été explorés. Les effets d'un entraînement régulier commencé avant 30 ans et suivi tout au long de la vie sont également mal connus étant donné les critères de recrutement des études transversales.¹⁴ L'étude COSS avait donc pour objectif de caractériser les paramètres cardiaques et vasculaires de ces deux populations, et de les comparer à ceux de seniors n'ayant jamais suivi d'entraînement en endurance.

14. Ces bornes ont été choisies notamment parce que le $\dot{V}O_2\text{max}$ commence à chuter de 9 à 10% tous les 10 ans à partir de 30 ans [197], et parce que les fonctions des gros vaisseaux chutent à partir de 40 ans chez l'homme [588].

Chapitre 3

FAtigue Cardiaque lors d'EFforts Intenses - Étude FACEFI

Dès 1953, MORRIS et al. [348] ont montré que la mortalité due aux maladies coronariennes était deux fois plus élevée chez les chauffeurs de bus et les employés de la poste sédentaires par rapport à leurs homologues physiquement plus actifs. Par la suite plusieurs études ont montré que la pratique régulière d'une activité physique modérée apporte de nombreux bénéfices sur la santé à tous les âges de la vie, présentés sur la figure 3.1 [581, 189, 400, 373, 145, 251, 473]. Les sociétés savantes européennes et américaines recommandent ainsi de pratiquer au moins 150 min d'exercice d'intensité modérée par semaine [483]. De nombreux dispositifs publiques ou privés incitent à la pratique sportive.

Cependant, des études épidémiologiques et cliniques ont mis en garde contre les effets potentiellement néfastes d'un entraînement en endurance trop intense. Les études sur la fatigue cardiaque s'inscrivent dans ce cadre que nous allons maintenant présenter.

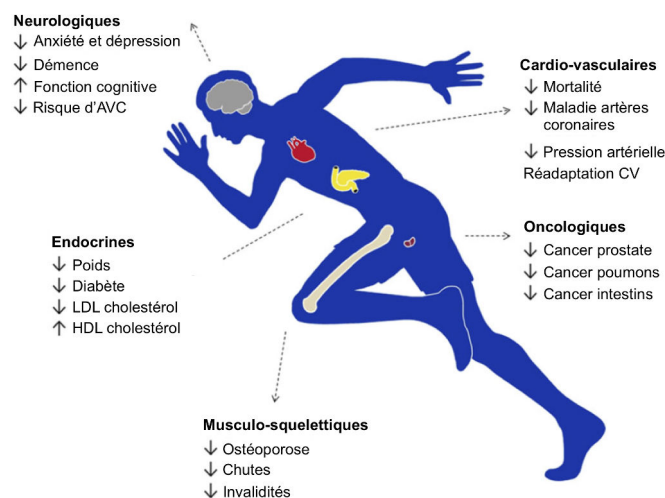


FIGURE 3.1: Bénéfices de l'activité physique [483].

3.1 Peut-on abuser d'une bonne chose ? [163]

3.1.1 Exercice et santé : une courbe en J inversé, et peut-être en U ?

Quatre études récentes ont montré que chez des sujets sains la courbe représentant le risque de mortalité toutes causes en fonction de la pratique d'une activité physique avait la forme d'un J inversé.¹ LEE *et al.* (2014) [278] ont suivi pendant 15 ans 55 000 personnes habitant au Texas. Ils ont montré chez les pratiquants de course à pied une augmentation de 3 ans de l'espérance de vie.² Le type d'entraînement en course à pied le plus rentable pour augmenter l'espérance de vie semble de faire entre 9.5 et 19.3 km par semaine, pour une durée totale hebdomadaire de 50 à 120 min, répartie sur 3 sorties à une vitesse comprise entre 9.6 et 11.3 km.h⁻¹. S'entraîner plus longtemps, plus vite ou plus souvent diminuerait les bénéfices d'espérance de vie même si la mortalité de chacun des 4 groupes d'entraînés était toujours inférieure à celle des sédentaires.

SCHNOHR *et al.* (2015) [472] ont suivi au Danemark environ 1100 coureurs à pied et 3950 non entraînés pendant 12 ans. Cette étude a montré également que les coureurs suivant un entraînement « léger » ou « modéré » amélioreraient leur risque de mortalité par rapport aux sédentaires, ce qui n'était pas le cas des coureurs suivant un entraînement « vigoureux ».³

ARMSTRONG *et al.* (2015) [19] ont montré sur 1 million de femmes au Royaume-Uni que l'activité physique était associée à une diminution du risque de maladie coronaire et d'accident vasculaire cérébral. Cependant les femmes pratiquant une activité physique intense⁴ chaque jour de la semaine avaient un risque plus élevé de présenter ces 2 pathologies par rapport à celles pratiquant une telle activité 2 à 3 fois par semaine [19].⁵

Enfin, AREM *et al.* (2015) [18] ont montré que la quantité d'activité physique hebdomadaire était inversement liée au risque de mortalité jusqu'à 75 MET h.sem⁻¹ mais qu'au-delà ce risque augmente à nouveau même s'il reste 31% inférieur à celui des sédentaires (figure 3.2 page 33).⁶

Ces études récentes ont trouvé un écho important dans les travaux montrant qu'un entraînement intense en endurance avec participation à des compétitions durant toute une vie pourrait entraîner une « cardiomyopathie de Philippides » [389], augmentant le risque de FA et de fibrose du myocarde, et entraînant un remodelage arythmogène du VD.⁷

Tout d'abord, plusieurs travaux ont montré que suivre un entraînement en endurance durant toute une vie augmentait le risque de présenter de la FA⁸ plus tard au cours de la vie [564,

1. Des travaux précédents allaient déjà dans ce sens [400, 343], et des études récentes ont également retrouvé ce résultat chez des sujets souffrant de pathologies cardiaques [337, 587].

2. Le risque de mortalité toutes causes est réduit de 30% et celui de mortalité cardio-vasculaire de 45%.

3. Cette étude a suscité de nombreuses critiques [12, 459, 75] notamment au regard du faible nombre de sujets dans certains groupes comme les sédentaires [277] ou les pratiquants d'activité intense (avec 2 décès sur 36 sujets en 12 ans dans le groupe le plus entraînés) [303, 12], la non connaissance de la cause de la mort [303] et le fait que chaque sujet définissait lui-même s'il courait à vitesse lente, moyenne ou rapide [58, 12, 277].

4. Les activités « suffisantes pour faire transpirer ou induire un rythme cardiaque rapide », principalement ici la marche, le jardinage, ou les activités domestiques qui représentent plus de la moitié des activités.

5. Mais à nouveau les femmes concernées représentaient 3.2% de la population de l'étude.

6. Au repos la dépense énergétique est de 1 MET, les activités domestiques ou la marche entraînent une dépense estimée de 3 MET, la footing léger environ 7 MET. Ainsi, 22.5 MET h.sem⁻¹ correspondent par exemple à 60 min de marche quotidienne à 4.8 km.h⁻¹ ou 45 min de course à pied à 9.6 km.h⁻¹ 3 jours par semaine. Pour atteindre 75 MET h.sem⁻¹ il faut 3h de marche quotidienne à 5 km.h⁻¹ ou 1h de course à pied à 10 km.h⁻¹ chaque jour.

7. Le remodelage du ventricule gauche à long terme suite à l'entraînement en endurance ne semble pas induire de pathologie sur cette partie du cœur [573, 409], même si certains travaux supportent cette hypothèse [29, 583].

8. La FA a été décrite dans la section 1.2.5 page 13. Trois mécanismes sont proposés pour expliquer le lien

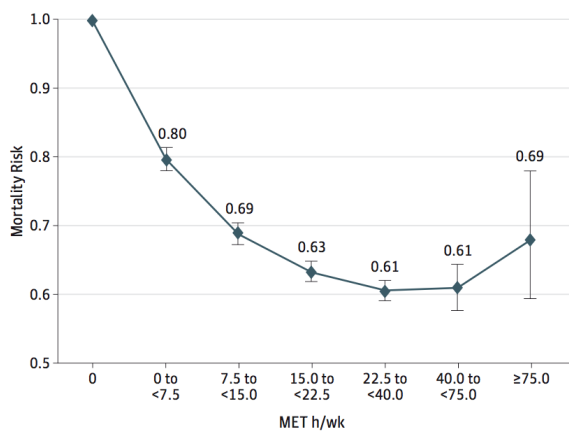


FIGURE 3.2: Risque de mortalité (Hazard Ratio) en fonction de la quantité d'activité physique pratiquée par semaine [18].

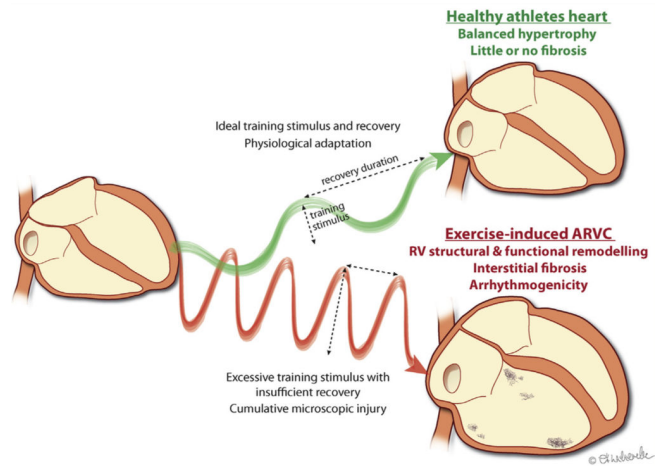


FIGURE 3.3: Effets supposés d'un entraînement idéal (flèche verte) et d'un entraînement trop important (flèche rouge) sur le ventricule droit [203].

338, 123, 123, 6]. Ce résultat est aujourd'hui très peu remis en cause [586, 513]. Une activité d'intensité élevée maintenue pendant de nombreuses années semble nécessaire pour augmenter ce risque [382]. En effet, chez les sujets âgés, une pratique physique d'intensité modérée comme la marche ou le vélo limite le risque de développer de la FA [123, 352, 22]. Pour certains auteurs le risque est significativement augmenté au-delà de 1 500 h [133] ou de 2 000 h [59] d'entraînement en endurance. Ainsi, sur environ 50 000 skieurs de fond ayant participé au *Vasaloppett*⁹ entre 1989 et 1998, ANDERSEN *et al.* (2013) [11] ont montré que les athlètes avec les meilleurs temps et ayant participé au plus grand nombre de compétitions ont un risque de FA plus élevé.

Deuxièmement, des études ont montré chez des seniors courant en moyenne 2 marathons par an, depuis 3 à 20 ans, davantage de zones de fibrose myocardique que chez leurs homologues non sportifs [261, 44, 332]. De 12 à 15% des athlètes seniors ont présenté des zones de fibrose, soit un taux environ 3 fois supérieur à celui des sédentaires [44].¹⁰ M. WILSON *et al.* (2011) ont même rapporté dans une autre étude des zones de fibrose chez 6 athlètes seniors sur 12 mais chez aucun des 20 vétérans non entraînés ou des 17 jeunes athlètes testés [589].

Concernant les mécanismes impliqués, des études ont suggéré que l'hypertrophie induite par l'entraînement pouvait entraîner de la fibrose interstitielle en inhibant la dégradation du collagène [294]. En effet, l'hypertrophie cardiaque observée chez les athlètes ne disparaissait pas totalement après l'arrêt de l'entraînement [411, 299]. Cette hypertrophie pourrait donc être due à une hypertrophie cellulaire (qui régresse à l'arrêt de l'entraînement), mais aussi à une augmentation de la matrice extra-cellulaire du myocarde (qui est irréversible) [261].¹¹ Cette hypothèse reste discutée [288] car d'autres travaux n'ont pas retrouvé plus de fibrose chez des marathonniens

entre entraînement en endurance et FA [564] : la dilatation des oreillettes [513, 412], l'augmentation du tonus vagal [513, 273] et les réactions inflammatoires dues à la pratique sportive [536].

9. Une course annuelle de ski de fond d'environ 90 km se déroulant en Suède. Environ 15 000 skieurs prennent le départ chaque année, avec des temps de course compris entre 4h et 12h.

10. Ces résultats sont obtenus à l'IRM cardiaque. Les zones de fibroses peuvent être identifiées après injection de gadolinium, puisqu'elles évacuent moins vite ce produit de contraste que les zones saines du myocarde. Ces zones de fibrose apparaissent alors en clair et les zones saines en noir sur les images obtenues.

11. La matrice extra-cellulaire cardiaque constitue l'exosquelette du myocarde : c'est un réseau qui entoure ses cellules et assure leur cohésion. Elle est notamment constituée de protéines structurales comme le collagène.

très entraînés [351, 191].¹²

Enfin, A. LA GERCHE et H. HEIDBUHEL ont proposé qu'un entraînement intense mené durant plusieurs années pourrait induire une maladie arythmogène du VD comme l'illustre la figure 3.3 page 33 [203, 132, 262, 263, 261]. Cette théorie, qui fait du ventricule droit le « maillon faible »¹³ de la pompe cardiaque, est appuyée par trois arguments.

Tout d'abord, les arythmies ventriculaires observées chez les sportifs semblent venir majoritairement du VD [203]. En outre, au cours d'un effort physique, le « travail » demandé au VD est proportionnellement plus important que celui du VG [203]. En effet, si les deux ventricules doivent fournir le même débit cardiaque [262], les résistances vasculaires auxquelles doit faire face le VG au cours d'un effort chutent de plus de 75%, alors que celles qui s'opposent au VD ne chutent que de 30 à 50% [523]. Plus l'intensité absolue de l'effort augmente, plus cette différence semble s'amplifier [267]. Ainsi, au pic de l'effort, le stress appliqué sur les parois du VG augmente de 23% contre 170% pour le VD [266]. D'après ces auteurs, un stress mécanique trop important sur les cellules myocardiques pourrait induire une maladie arythmogène du VD en modifiant l'organisation des protéines de la jonction cellulaire [203, 132]. Enfin, à l'arrivée d'épreuves d'endurance relativement longues (de 3 à 11h), le VD a un volume plus important et une fonction systolique altérée, contrairement au VG [132, 261, 548]. Cette altération de la fonction du VD semble liée à la durée de l'effort et à l'augmentation des BNP et des troponines I cardiaques [132, 261].¹⁴

Les sportifs les plus à risque de développer cette pathologie seraient ceux pratiquant des activités d'endurance de longue durée comprenant des phases d'accélération comme le cyclisme ou le triathlon [203]. Une pratique d'endurance de 20 h par semaine pendant 20 ans serait nécessaire pour présenter cette dysfonction du ventricule droit [323]. Des auteurs s'opposent cependant à cette théorie [100, 432, 502, 456, 484], qui nécessite d'autres études pour être confirmée [288]. En outre, la difficulté d'évaluation du VD à l'échographie cardiaque, notamment du fait de sa forme en croissant enveloppant une partie du VG, complique l'interprétation des travaux [206].

Des travaux ont également suggéré une calcification des coronaires plus rapide chez des seniors sportifs [332]. Cependant la moitié des sportifs de cette étude étaient d'anciens fumeurs, 5% étaient toujours fumeurs, et la majorité des autres études suggère que les coronaires de sportifs au long cours sont saines [44, 194, 272]. En 1991 l'autopsie de Sy Mah, détenteur du plus grand nombre de marathons courus (524, la plupart en moins de 4h) n'a révélé que quelques zones de fibrose cardiaque, sans athérosclérose [441]. Trois cas cliniques publiés auparavant dans le *New England Journal of Medicine* montraient une absence d'athérosclérose coronaire chez des athlètes ayant participé à de très nombreux marathons [374, 97]. L'activité physique ne limite pas en revanche le processus d'athérosclérose [288].

12. Ces résultats concernent des sujets sains, chez des sujets coronariens en revanche l'entraînement en endurance intense peut avoir des effets néfastes [233, 208].

13. La question des effets d'un effort long et intense sur le VD a été initiée par une étude décrivant deux cas d'œdèmes pulmonaires après une course de 90 km [319].

14. Nous reviendrons sur ce point dans la section 3.2.2 page 39.

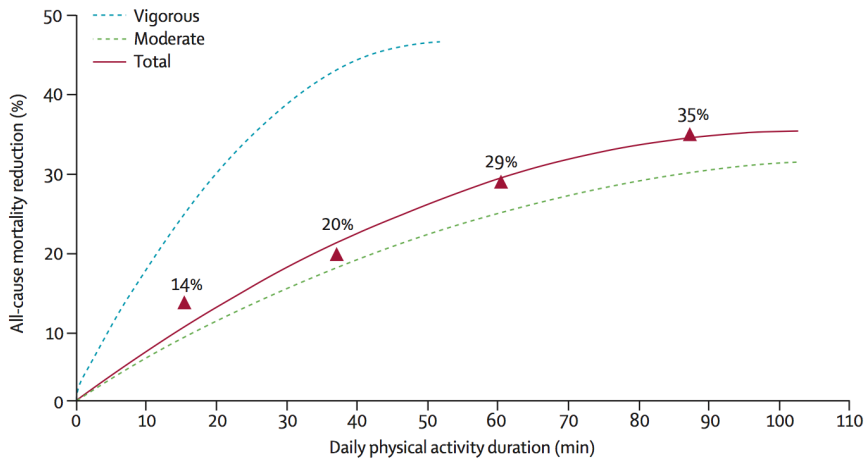


FIGURE 3.4: Effets d’une activité physique quotidienne plus ou moins longue et intense (modérée en vert ou vigoureuse en bleu) sur la réduction de la mortalité toutes causes [581].

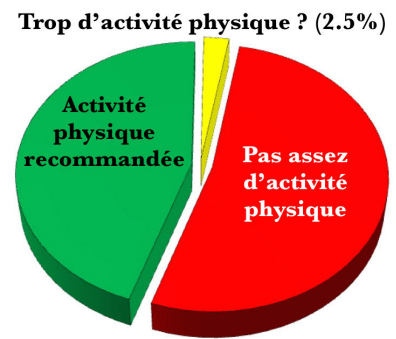


FIGURE 3.5: Parts des américains pratiquants trop peu ou trop d’activité physique [388].

3.1.2 « Montrez-nous les corps ! »¹⁵

Ces publications montrant les « dangers » d’un entraînement intense suivi durant plusieurs années ont suscité de nombreuses réactions. Trois principaux arguments ont été avancés pour remettre en cause ou nuancer ces idées. Tout d’abord, de nombreuses études ont montré que la durée de vie des anciens sportifs professionnels ayant par exemple participé à des Jeux Olympiques est supérieure à celle de la population générale [463, 81, 595, 14, 235, 142, 159, 244, 322].¹⁶ Des travaux ont montré une longévité plus importante chez les membres des équipes olympiques finlandaise (1920-1965) [463] ou française (1949-2010) [15], ou encore chez les coureurs du Tour de France (1930-1964 [457] et 1947-2012 [309]) comparés à la population générale.¹⁷ De plus, des études ont également montré que les paramètres cardiovasculaires d’athlètes au long cours étaient meilleurs que ceux de leurs homologues non sportifs [16, 496, 288, 32, 497, 71]. Ces résultats suggèrent que la répétition d’efforts très intenses durant plusieurs années n’augmente pas le risque de développer des pathologies cardiaques.

Deuxièmement, des recherches ont également montré qu’un entraînement modéré ou intense est plus bénéfique pour la santé qu’un entraînement léger, sans inversion de la courbe [342, 535, 279]. Par exemple, WEN *et al.* (2011) [581] ont mené une étude à Taïwan entre 1996 et 2008 et ont notamment montré que des activités physiques de loisirs « vigoureuses »¹⁸ étaient plus bénéfiques que des exercices « modérés » sur la mortalité toutes causes ainsi que sur la mortalité due aux cancers et aux maladies cardiovasculaires. Ces résultats ont montré par exemple que 30 à 45 min d’activité physique vigoureuse chaque jour réduisaient le risque de mortalité de près de

15. C’est ce que Amby BURFOOT, vainqueur du marathon de Boston en 1968 et éditeur du magazine *Runner’s world* avait demandé aux auteurs mettant en garde contre les risques d’une pratique physique trop intense trop longtemps, les preuves concrètes étant selon lui très faibles [387].

16. La première étude sur ce thème date de 1939 et montrait une réduction de la mortalité de 15% chez les personnes ayant participé aux courses d’aviron entre Oxford et Cambridge [193]. Pour une liste détaillée de ces travaux voir RUIZ *et al.* (2011) [448].

17. Ces études sont à nuancer car elles comparent des personnes avec une habitude de vie plutôt saine et des caractéristiques génétiques hors normes à la population générale [595, 448].

18. Étaient considérées comme telles dans cette étude les activités demandant plus de 6.5 MET, comme faire un footing. Les activités dites modérées étaient celles sollicitant environ 4.5 MET, comme marcher vite.

40% [581], contrairement à une activité physique plus modérée (figure 3.4 page 35). Les auteurs ont également précisé qu'ils n'ont observé aucune inversion de la courbe, ni aucun plateau [54].

Enfin, comme le montre la figure 3.5, l'inactivité physique est un problème de santé publique bien plus important pour les sociétés modernes que l'excès d'activité physique [579, 388]. Environ la moitié des américains [388] et 80% des habitants de Taïwan [581] ne pratiqueraient pas les 150 min d'activité physique aérobie d'intensité modérée recommandées par semaine. Face à ce défi certains auteurs appellent donc à relativiser les risques cardiovasculaires supposés d'une pratique sportive trop intense [579, 458].

3.1.3 Deux questions bien distinctes

Tout d'abord, dans une approche de santé publique, des études ont cherché à mettre en évidence les « doses » d'activité physique minimales et optimales pour la santé. Une activité physique « intense » était alors notamment définie comme : « suffisante pour faire transpirer ou induire un rythme cardiaque rapide » [19]. L'activité physique modérée se définissait par une augmentation de la FC mais en gardant une capacité à parler de manière confortable, par exemple marcher à 6.4 km.h^{-1} ou faire du vélo à une vitesse entre 16 et 19 km.h^{-1} [323]. Ces travaux ont montré que les bénéfices les plus importants ont lieu au début, en passant d'un état inactif à 1 à 2h d'activité par semaine [581, 355]. Puis un « ralentissement » de la courbe pourrait survenir au-delà de 20 km par semaine, 120 min par semaine, et de 11 à 12 km.h^{-1} [387, 278]. S'entraîner quotidiennement plus de 60 min [388] ou plus de 40 km par semaine [280] pourrait même réduire les bénéfices de l'activité physique sur la santé.

D'un autre côté, des études se sont intéressées aux conséquences de pratiques extrêmes durant de nombreuses années. Ces travaux ont concerné les athlètes s'entraînant de 15 à 40h par semaine [265], ceux participants à l'Ultra-Trail World Tour, aux championnats du monde d'Iron-Man, ou encore au Tour de France. Certaines épreuves consistent même à parcourir 5 000 km à vélo ou à pied.¹⁹ La possibilité que les personnes capables de réaliser de telles épreuves développent une « cardiomyopathie de Philppidès » [387] est toujours discutée [288, 265]. C'est dans cette deuxième approche que s'inscrit l'étude FACEFI. Dans ce cadre, plusieurs travaux présentés dans la section suivante ont exploré les conséquences cardiaques aiguës d'efforts longs et intenses.

3.2 Efforts ultra-endurants : fatigue cardiaque temporaire ou dommages cardiaques irréversibles ?

Dans cette section nous présenterons tout d'abord les études portant sur les « dommages cardiaques » potentiels induits par des efforts en endurance, évalués principalement par la présence

19. La « Race Across America » est une course de vélo sans étape de plus de 4 800 km de la côte Ouest à la côte Est des États-Unis. La « Self-Transcendence » est une course à pied de près de 5 000 km à parcourir en 52 jours sur une boucle de 883 m, ce qui représente 5 649 tours ! Depuis 18 ans qu'elle existe, seules 37 personnes ont fini cette course. Sa cousine européenne, la « Trans Europe » propose de parcourir par étape en course à pied environ 4 500 km reliant deux villes du continent européen. En 1975 une étude rapportait le suivi physiologique d'un coureur ayant traversé les États-Unis à raison de 67 km par jour 6 jours par semaine durant 2.5 mois [53].

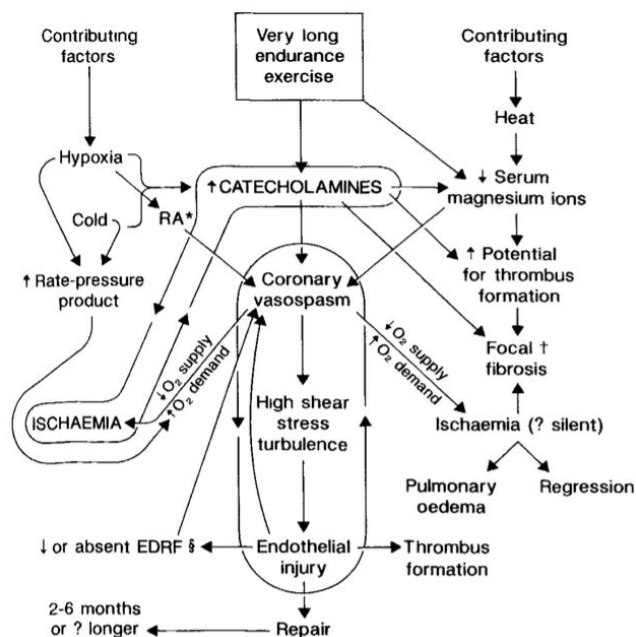


FIGURE 3.6: Mécanismes par lesquels des efforts en endurance intenses et répétés pourraient entraîner des dommages myocardiques (proposé par ROWE *et al.* en 1992 [442]).

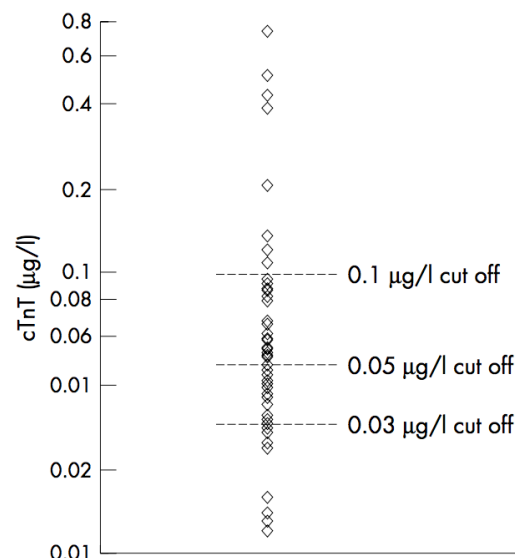


FIGURE 3.7: Taux de troponines T cardiaques après le marathon de Londres chez 72 coureurs amateurs (35 ± 9 ans, échelle logarithmique) [490].

dans le sang de troponines cardiaques²⁰ à l'arrivée. Puis nous résumerons les travaux ayant exploré les signes de « fatigue cardiaque » suite à ces efforts, évalués principalement par les indices des fonctions systolique et diastolique du cœur.²¹ Enfin, nous montrerons que ces études concernent dans leur grande majorité un nombre limité d'activités physiques : le cyclisme, la course à pied et le triathlon. Nous présenterons alors l'intérêt d'étudier les mécanismes de la fatigue cardiaque chez des sujets pratiquant du canoë-kayak et des stages militaires.

3.2.1 Des marqueurs sanguins de dommages cardiaques après un effort long et intense

ROWE *et al.* [442] ont proposé en 1992 un modèle selon lequel un effort en endurance très intense ou la répétition de plusieurs efforts en endurance pourraient entraîner des spasmes microvasculaires²² et ainsi provoquer des petites zones de nécrose du myocarde si la récupération n'est pas suffisamment longue entre les efforts (figure 3.6 page 37).²³ A cette période, le développement du dosage de « troisième génération » des troponines T cardiaques (TnTc) a permis de mener des études sur les conséquences cardiaques d'efforts longs et intenses [42, 274]. De nombreux travaux ont ensuite été réalisés sur ce thème et montrent que 25 à 36% de sportifs présentent des taux de TnTc au-delà du seuil défini pour l'infarctus suite à un effort en endurance de longue durée [364, 431, 367, 368, 584].²⁴ La figure 3.7 page 37 illustre les taux de troponines T cardiaques

20. Cf. annexe 2.2 page 150.

21. Cf. annexe 2.1 page 147.

22. Notamment du fait de l'augmentation des catécholamines.

23. Les auteurs recommandaient alors au moins 3 mois entre deux événements de types ultra-marathons, et la création d'un registre national pour suivre ces athlètes [442].

24. Cf. SHAVE *et al.* (2007) [488] et (2010) [485] pour une revue détaillée des études. Les résultats ont été cependant très variables, l'augmentation allant de 0 à 78%, notamment parce que les efforts, les sujets et les techniques de mesures étaient différents entre les études [488, 544].

après le marathon de Londres chez 72 coureurs amateurs.²⁵

Les différents mécanismes impliqués sont toujours discutés. Néanmoins la plupart des études s'accordent pour dire que les troponines cardiaques mesurées dans le sang après un effort en endurance proviennent du cytoplasme cellulaire, et non des sarcomères.²⁶ Elles témoignent donc d'une porosité de la membrane des myocytes et non de la mort de ces cellules [487, 485, 351, 367, 79, 490]. En effet, environ 8% des troponines cardiaques sont dans le cytoplasme, le reste est localisé dans les sarcomères [361]. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette porosité membranaire des myocytes induite par un effort long et intense [544] :

- Les changements de propriété du milieu : l'altération de la balance acido-basique [426] et l'augmentation du stress oxydant [368] pourraient attaquer la membrane des myocytes.
- L'étirement des parois du cœur : qui pourrait stimuler l'intégrine de la membrane cellulaire et entraîner le passage des troponines cytoplasmiques en dehors de la cellule [254, 204]. Ainsi, l'hypervolémie enregistrée à l'arrivée de certaines épreuves d'endurance pourrait expliquer l'augmentation des troponines, associée à l'augmentation des NT-proBNP [367].²⁷
- L'augmentation du turnover des troponines cardiaques : chez 9 athlètes réalisant un marathon sur tapis roulant, MIDDLETON *et al.* (2008) [324] ont mesuré les taux de TnTc toutes les 30 min pendant la course, à l'arrivée, puis 1, 3, 6, 12 et 24h après l'arrivée. Ils ont montré une augmentation biphasique après un premier pic survenant dès la première heure de course, puis un retour à la normale et une nouvelle augmentation dans les 6 à 12h après l'arrivée. L'augmentation des troponines après l'arrêt d'un effort avait déjà été rapportée [253]. D'après les auteurs, cette cinétique suggère que l'augmentation des TnTc après un effort résulte des dommages de la membrane des myocytes dus à un phénomène de turnover.
- Une « sidération myocardique » [584] : il s'agit d'une ischémie transitoire sans nécrose associée [205] qui pourrait être due à l'augmentation des catécholamines, à l'augmentation de la pression exercée sur les coronaires, ou à un manque de magnésium [414, 584, 500].

Par conséquent, même si des études longitudinales sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse, l'augmentation des troponines cardiaques après un effort intense ne semble pas avoir de conséquence à long terme [487]. En effet, A. URHAUSEN *et al.* (2004) [566] ont réalisé un bilan cardiologique complet à 21 athlètes²⁸ présentant des taux de TnTc ou de TnIc environ 10 fois supérieurs à la valeur seuil à l'arrivée d'épreuves d'endurance de plusieurs heures. Aucun signe de dommage cardiaque n'a été mis en évidence excepté chez 1 athlète présentant deux zones de sténose coronaire majeures. La même équipe a confirmé ces résultats chez 20 athlètes (36 ± 7 ans, $\dot{V}O_2\text{max}$ estimé à $60 \pm 5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) en réalisant notamment une IRM cardiaque [467].²⁹

25. Le seuil de $0.05 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, qui peut être considéré comme le seuil d'identification de l'infarctus du myocarde [83], était dépassé par 36% (26/72) des coureurs.

26. Des études utilisant l'IRM n'ont pas rapporté de nécrose des cellules myocardiques après un marathon malgré l'augmentation de ces indices sanguins de dommages cardiaques [191, 351, 562].

27. Cette hypothèse est remise en cause par des études qui ne montrent pas de lien entre les NT-proBNP (qui témoignent de l'augmentation des contraintes hémodynamiques) et la libération dans le sang des TnTc [590, 466].

28. Ils étaient âgés de 38.3 ± 9.2 ans et s'entraînaient 5.9 ± 2.2 h par semaine depuis 5.7 ± 4.1 ans.

29. Cette étude a montré également que la reproductibilité intra-individuelle de l'augmentation de ces marqueurs semble très faible.

Ces travaux montreraient que les athlètes présentant un taux très élevé de troponines cardiaques à l'arrivée d'épreuves d'endurance ne présentent pas de signes d'atteintes cardiaques.

La libération dans le sang de troponines cardiaques serait influencée par le niveau d'entraînement du sujet, la durée de l'effort et son intensité. Concernant le niveau d'entraînement, une étude a rapporté après un marathon alpin une augmentation des TnTc uniquement chez les sujets les moins entraînés (1 à 3 fois par semaine vs. 5 à 6 fois) [255]. Deux études chez des cyclistes professionnels suivis pendant plusieurs jours durant une compétition n'ont pas montré d'augmentation significative des NT-proBNP ni des TnTc [256, 42]. Une autre étude n'a montré aucune élévation des troponines cardiaques I ni T chez un sujet très entraîné de 46 ans après 1500 km de course à pied puis 1500 km de vélo [33]. L'entraînement aurait donc un effet protecteur et limiterait la production de TnTc suite à des efforts longs et intenses [361].

Concernant l'influence de la durée et de l'intensité de l'effort, la relation est moins évidente car l'intensité relative de l'effort n'est pas contrôlée dans les études. De plus, au-delà d'une certaine durée, plus l'effort est long moins il est intense [490]. Une méta-analyse a donc montré que plus l'effort est long, moins les TnTc augmentent [488].³⁰ Cependant cela semble surtout vrai pour des épreuves plus longues qu'un marathon [361, 431, 151], puisque pour un marathon l'intensité de l'effort peut encore être relativement élevée [485, 488].

3.2.2 Une « fatigue cardiaque » après un effort long et intense

Tout d'abord, les premiers travaux ont porté sur les fonctions du ventricule gauche (VG). Dès les années 1990 plusieurs études ont montré une altération des fonctions systolique et/ou diastolique du VG après un effort intense et prolongé en endurance [121, 120, 119, 118, 371, 565, 370, 66, 477]. Les différentes revues de la littérature sur ce thème [325, 106, 443] ont par la suite mis en évidence une chute des indices des fonctions systolique et/ou diastolique du VG pour des efforts supérieurs à 100 min de course à pied (20 km)³¹ et allant jusqu'à 12,5 h d'effort (triathlon Ironman). Plusieurs recherches portant notamment sur des efforts de plus de 10h ont rapporté ces modifications [121, 489, 431, 584]. D'autres n'ont cependant pas retrouvé d'altération des fonctions du VG pour des efforts d'une durée inférieure à 4h [191, 414, 562, 168, 568, 307, 316]. L'étude de JOUFFROY *et al.* (2015) [225] montre qu'au cours de 80 km de course à pied 48% des sujets étudiés (soit 24 coureurs) présentent une altération progressive de la FE VG et du strain longitudinal global du VG, alors que l'autre moitié des coureurs ne présente pas d'altération de ces paramètres (figure 3.8 page 40). Ce travail souligne la variabilité individuelle importante des conséquences cardiaques de ce type d'effort, ainsi que la forte sensibilité du strain longitudinal global pour détecter une altération de la fonction systolique du VG.

D'après certains travaux, l'altération de la fonction diastolique est plus fréquente ou prématurée que celle de la fonction systolique [33, 225]. Une étude a notamment rapporté chez 72 coureurs après le marathon de Londres une altération du rapport E/A sans modification de la fonction systolique [490]. NEILAN *et al.* (2006) [362] ont montré également une chute du rapport E/A et des indices du doppler tissulaire de la fonction diastolique du VG après un marathon, sans chute

30. Selon ROWE *et al.* (1992) [442] le participant à la course à travers l'Amérique le plus chanceux cette année a été celui victime d'une fracture de fatigue puisque cela l'a obligé à ralentir sa vitesse de course.

31. A la fin d'efforts < 1h, comme un test d'effort maximal, la fonction systolique du VG est augmentée [413, 317].

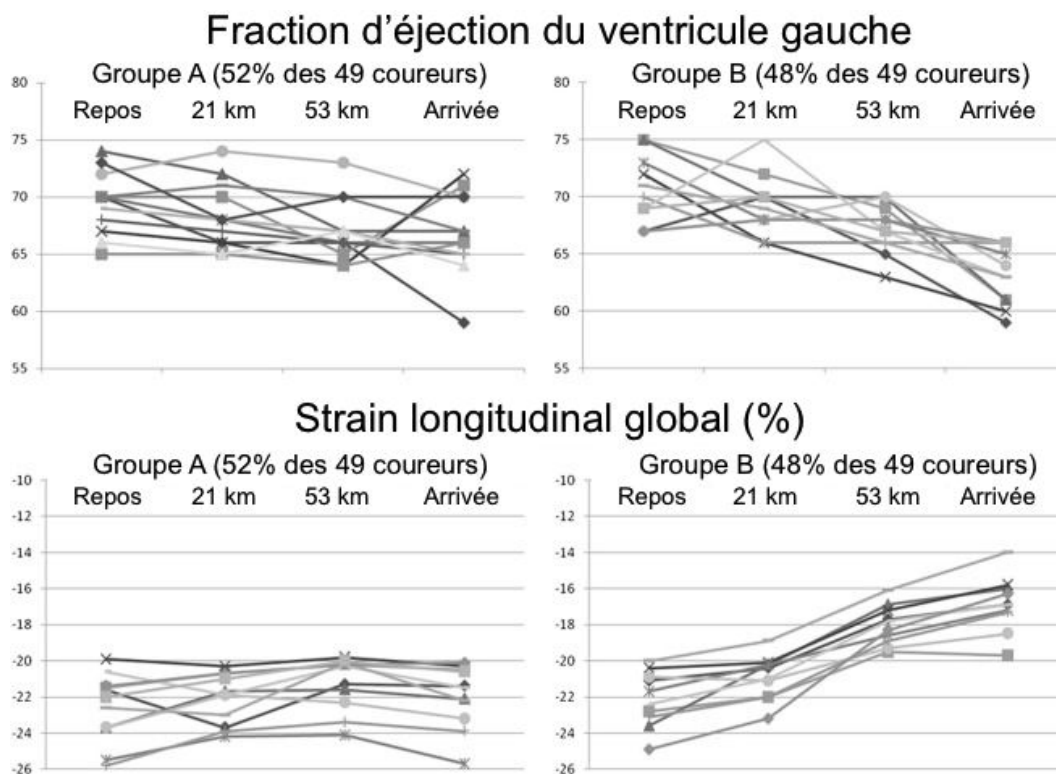


FIGURE 3.8: Évolutions de la FE VG et du strain longitudinal global au cours d'un trail de 80 km chez 49 coureurs répartis en deux groupes en fonction de l'observation ou non d'une altération de la fonction systolique du VG [225].

des indices classiques de la fonction systolique du VG.³² En revanche, certains indices du strain du VG étaient altérés. Cette étude souligne donc également l'intérêt du strain pour mettre en évidence une altération de la fonction systolique que les indices classiques ne permettraient pas de détecter [362].

De plus, ces modifications sur le VG semblent s'amplifier avec la durée de l'effort. En effet, G. WHYTE *et al.* (2000) [584] ont montré une baisse du rapport E/A sans altération de la FEVG ou de la fraction de raccourcissement du VG à l'arrivée d'un half-Ironman. Alors qu'après un Ironman, ils ont retrouvé une chute de ces 3 indices.³³ Une autre étude a rapporté une chute des fonctions systolique et diastolique du VG au cours d'un half-Ironman, en mettant en évidence la progressivité de ces altérations tout au long de l'épreuve [487]. En outre, comme pour la production de troponines cardiaques suite à un effort long et intense, un niveau d'entraînement important semble limiter l'altération des fonctions du VG [325, 361].

Deuxièmement, des travaux ont également porté sur les conséquences de ces efforts sur le VD. Cette partie du cœur est en effet selon certains plus « vulnérable » [203]. Une étude a rapporté notamment une chute de la fonction systolique du VD après des efforts ≥ 90 min, alors que la fonction systolique du VG n'était pas altérée [132]. Ce résultat a été retrouvé chez certains sujets à l'issue de l'Ultra-Trail du Mont-Blanc (166 km avec un dénivelé positif de 9 600 m, courus en 38 ± 5 h) [571]. Des études ont mis en évidence une baisse réversible du strain du VD à l'arrivée d'un marathon [361, 362, 249], et d'autres articles ont rapporté cette altération suite à des efforts longs

32. Chez 20 sujets (10 femmes) de 34 ± 10 ans avec un temps au marathon 3.5 ± 0.6 h.

33. Tous ces changements observés à l'arrivée de la course étaient régularisés 48h après.

et intenses [119, 104, 264]. Après 161 km de course à pied effectués en 19 à 24h par 15 coureurs très entraînés une étude a rapporté des altérations de la morphologie et des fonctions du VD qui persistaient 6h après l'arrivée, ainsi que des modifications électrocardiographiques dont certaines étaient associées au VD [297]. CLAESSEN *et al.* (2014) [80] ont également montré qu'après 150 km de vélo la réserve contractile du VD calculée par IRM était réduite. D'autres travaux utilisant l'IRM ont confirmé ces résultats [351, 562]. BHELLA *et al.* (2010) ont par exemple montré chez un sujet très entraîné de 46 ans, après 1 500 km de course à pied puis 1 500 km de vélo, l'apparition de zones de fibrose sur le VD et le septum inter-ventriculaire à l'IRM [33].³⁴

Les mécanismes à l'origine de la fatigue cardiaque observée à l'arrivée d'efforts longs et intenses ne sont pas précisément identifiés, plusieurs hypothèses ont été proposées. Tout d'abord la possible hypovolémie induite par l'exercice physique pourrait influencer ces résultats. En effet, les indices échocardiographiques des fonctions cardiaques sont altérés en cas d'hypovolémie, sans que nécessairement la fonction cardiaque en elle-même ne soit diminuée [325]. Cependant, des études ont montré cette chute des fonctions cardiaques dans des conditions identiques de charge [242, 243], et d'autres travaux n'ont pas trouvé de lien entre les indices de fatigue cardiaque et les changements de volémie induits par l'effort [487, 568]. De plus, le strain et l'IRM sont moins dépendants des conditions de charge, et les études récentes utilisant ces techniques confirment comme nous l'avons vu ces altérations des fonctions cardiaques.

D'autres hypothèses ont été proposées comme la « sidération myocardique » développée précédemment pour expliquer l'augmentation des TnTc [414, 584, 500]. Des auteurs ont mis également en avant la chute de la sensibilité des bêta-récepteurs adrénergiques du fait de l'augmentation des catécholamines pendant l'effort [120, 568, 136, 578],³⁵ l'accumulation des acides gras libres qui diminue l'inotropie cardiaque [568], ou encore l'altération de la capacité de séquestration et de captage du calcium par les cardiomyocytes [517].

Enfin, plusieurs auteurs ont proposé un lien de cause à effet entre les dommages cardiaques (attestés par l'augmentation des TnTc) et la fatigue cardiaque, tous deux observés suite à des efforts prolongés en endurance [104]. La plupart de ces articles se sont basés sur une corrélation retrouvée entre l'augmentation des marqueurs sanguins de supposés dommages myocardiques et la chute des indices des fonctions cardiaques [261, 361, 431]. VITIELLO *et al.* (2012) montrent par exemple que suite à l'Ultra-Trail du Mont-Blanc les 7 sujets (sur 21) ayant une élévation significative des TnIc présentaient également une dilatation et une altération des fonctions du VD, non observées chez les autres participants [571]. Mais de nombreuses autres études n'ont pas montré de lien entre ces deux phénomènes [161, 487, 582, 467, 164, 162, 249]. M. WILSON *et al.* (2011) [590] ont montré chez 17 coureurs amateurs ayant réalisé un marathon que l'augmentation des TnTc et des NP-proBNP n'était pas liée aux indices des fonctions cardiaques obtenus par IRM. Au regard de ces travaux, l'augmentation des marqueurs de dommages cardiaques ne semble pas être la cause de la diminution des fonctions cardiaques [485].

34. Ces derniers résultats sont en contradiction avec des travaux précédents [351, 467].

35. Les catécholamines sont le messenger du système nerveux sympathique qui a pour effet notamment d'accélérer la FC et d'augmenter la contractilité cardiaque. Elles agissent au travers des récepteurs adrénergiques.

3.2.3 Bilan : seuls des efforts « isolés » en vélo ou course à pied étudiés

Tous les travaux portant sur le thème des dommages ou de la fatigue cardiaque observés suite à un effort en endurance de longue durée ont porté sur des activités très restreintes : des triathlons half-Ironman [487, 584], des triathlons Ironman [118, 431, 584, 264], des marathons [161, 121, 233, 398, 324, 361, 351, 362, 590, 191, 367, 562, 164, 490, 249, 396], des ultra-marathons de plus de 80 km [397, 386, 104, 255, 225, 95] ou encore des épreuves cyclistes [80, 364, 256, 366, 368, 42]. A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à une activité physique de nature différente en évaluant les effets d'un match de football et de rugby [165].³⁶

De plus, la très grande majorité des études sur ce thème ont évalué les effets d'efforts uniques non répétés, même s'ils étaient parfois très longs. De rares travaux ont étudié les effets d'efforts répétés sur plusieurs jours [326, 489]. Par exemple, une étude a suivi 11 cyclistes très entraînés durant 4 jours de stage avec des mesures quotidiennes des fonctions du VG [393]. Ils ont montré une altération constante de la fonction diastolique au cours du stage. La fonction systolique était diminuée suite aux deux premiers jours, mais elle s'est régularisée les jours suivants. L'amélioration des indices de la fonction systolique a été attribuée à l'augmentation de la volémie. D'autres travaux apparaissent nécessaires pour préciser les conséquences cardiaques d'efforts répétés durant plusieurs jours.

L'objectif de l'étude FACEFI était d'explorer les conséquences cardiaques aiguës d'efforts longs et intenses dans des activités pour lesquelles aucune étude n'a été menée : trois semaines d'entraînement intense en canoë-kayak et deux stages militaires d'une durée de 4 jours et de 24h.

Le canoë-kayak met principalement en jeu les membres supérieurs ce qui représente a priori une contrainte moins forte pour le système cardio-vasculaire. Toutefois, d'après la classification de MITCHELL, le canoë-kayak fait partie des sports avec les contraintes cardiaques de volume et de pression les plus importantes [331]. De plus, une étude a rapporté des dimensions cardiaques chez des spécialistes de canoë-kayak de haut niveau proches de celles de coureurs à pied et de cyclistes [569].

Les stages physiques de sélection réalisés dans l'Armée de Terre et dans la Marine Nationale représentent une contrainte cardiovasculaire très différente de celle induite par des compétitions sportives. En effet, ces exercices sont réalisés en portant une certaine charge et demandent à la fois des efforts de force et d'endurance. Enfin, la qualité ainsi que la quantité du sommeil sont très souvent réduits, et le stress mental maintenu à un niveau élevé.

Mettre en évidence une altération des fonctions cardiaques chez ces sujets permettrait de conforter l'idée selon laquelle cette chute est physiologique et ne témoigne pas de dommages cardiaques potentiellement dangereux à long terme.

36. GEORGE *et al.* (2004) [165] ont évalué les fonctions du VG par échographie et les TnTc de 10 joueurs de football à un niveau universitaire et de 9 joueurs de league de rugby (21 ± 2 ans) après un match. Ils ont montré une altération de la fonction diastolique sans altération de la fonction systolique ni augmentation des TnTc. La diminution du rapport E/A s'expliquait principalement par une augmentation de la FC à la fin du match puisque ces deux valeurs étaient corrélées ($r^2 = 0.61$).

Deuxième partie

Étude BRADY

« Le ski de fond entraîne un grossissement du cœur.
Ce cœur plus gros peut réaliser plus de travail qu'un cœur normal.
Il y a donc un grossissement physiologique du cœur, dû à l'activité physique. »

-

HENSCHEN *et al.*, *Mitt Med Klin Uppsala*, 1889
propos rapportés par R. ROST (1997) [440]

« Vers 1945, les coureurs français du Tour de France et des 6 jours
avaient des électrocardiogrammes d'un aspect à ce point pathologique
que des coureurs du Tour d'Allemagne ayant présenté ces mêmes signes
ont été mis au lit, à l'hôpital, instantanément,
avec interdiction de continuer la course »

-

CHAILLEY-BERT (1958)
cité par Pierre BERTEAU, *Cardiologie & Sport*, 2007 [31]

« Un Homme entraîné est fait pour courir,
pas pour rester debout »

-

JE GREENLEAF, *J Appl Physiol*, 1981 [179]

« Seize athlètes ont été examinés suite à des manifestations
de syncopes et d'attaques de type STROKE-ADAMS
La dangerosité de ces troubles a nécessité l'implantation
d'un pacemaker chez 7 d'entre eux »

-

ECTOR *et al.*, *Lancet*, 1984

Chapitre 1

Protocole de l'étude BRADY

L'objectif de l'étude BRADY était d'évaluer si les athlètes endurants bradycardes présentent plus de particularités ECG et une susceptibilité à l'hypotension accrue par rapport à leurs homologues non bradycardes et à des sujets non entraînés.

1.1 Recrutement des sujets

Les sujets inclus devaient être des hommes sains, sans antécédent de syncope ou de pathologie cardiovasculaire, âgés de 18 à 35 ans, non fumeurs, sans facteur de risque cardiovasculaire individuel (diabète, dyslipidémies, hypertension artérielle, obésité,...) ni antécédent de maladie cardiovasculaire dans la famille proche. Des sujets non-entraînés (NE) ont été recrutés pour constituer un groupe contrôle. Ils ne pratiquaient pas plus de 2h d'activité physique par semaine depuis au moins 1 an, ils n'ont jamais pratiqué d'entraînement physique régulier ni participé à des compétitions sportives depuis l'âge de 15 ans. Des sujets entraînés en endurance (EE) ont également été recrutés, ils pratiquaient au minimum 6h d'activité par semaine et participaient à des compétitions dans des disciplines d'endurance depuis au moins 1 an. Pour avoir une estimation de leur FC de repos il leur était demandé de la contrôler sur deux jours consécutifs le matin au réveil à l'aide d'un cardiofréquencemètre pendant 3 min. L'objectif était de recruter, dans les groupes NE et EE, des sujets bradycardes et d'autres non bradycardes.

Les différents clubs de course à pied, cyclisme et triathlon des alentours de Rennes ont été contactés par courrier, email, ou téléphone pour leur présenter les caractéristiques des sportifs recherchés. Pour les sujets non sportifs, un appel à volontaire a été passé au sein du CHU de Rennes, du LTSI, et à l'ENS Rennes. Après contact téléphonique des sujets intéressés et correspondant aux critères, ils étaient convoqués au CHU de Pontchaillou pour vérifier les critères d'inclusion et effectuer les différents examens.

Dans un premier temps 18 sujets NE et 47 sujets EE ont été pré-recrutés et convoqués pour l'examen clinique. La FC était alors attestée après 5 min de repos en *decubitus* dorsal dans une ambiance calme. Les sujets avec une FC de repos ≥ 60 batt.min⁻¹ étaient considérés comme non bradycardes (NB) et ceux avec une FC de repos < 50 batt.min⁻¹ comme bradycardes (B). Ceux pour lesquels l'examen clinique a révélé un critère d'exclusion, ou avec une FC ≥ 50 mais < 60 , étaient exclus de l'étude. Au total nous avons inclus 16 NENB, 13 EENB et 17 EEB. Un sujet appartenait au groupe NEB, il n'a pas été inclus. Parmi les EE il y avait 14 cyclistes, 10 coureurs

à pied et 6 triathlètes. Ils ont été testés durant une période de compétition et non de repos ou de transition.

Cette étude respecte la déclaration d'Helsinki, elle a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Rennes et le CHU de Rennes est promoteur de ce projet. Après présentation de l'étude, les sujets ont tous donné leur consentement éclairé pour être inclus dans ce protocole.

1.2 Tests réalisés

1.2.1 Examen clinique

Il comprenait un interrogatoire sur les facteurs de risques cardiovasculaires personnels et familiaux, un examen clinique, un ECG après 5 min de repos qui permettait notamment d'attester de la FC de repos (MAC 1600, GE Healthcare, Allemagne), la mesure des paramètres anthropométriques (taille, poids, pourcentage de masse grasse) et la mesure de la pression artérielle.

Après inclusion, une familiarisation au TIP était réalisée afin de limiter l'appréhension du sujet qui peut influencer les mesures de VFC et le résultat du TIP. Cette familiarisation reproduit tout le protocole du TIP mais la durée des différentes phases est très raccourcie. Tous les tests suivants étaient réalisés après l'examen clinique le jour même et dans l'ordre présenté ci-dessous, à l'exception du TIP qui était réalisé 2 à 6 jours après.

1.2.2 Échocardiographie de repos

Elle a été réalisée par le même cardiologue (FC) en utilisant un Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvège) équipé d'une sonde multi-fréquence de 2.5 MHz. La fréquence d'acquisition a été fixée entre 70 et 80 Hz. Les images ont été enregistrées pendant 3 cycles, sur les coupes parasternales long axe et petit axe et les coupes apicales 4, 5, 3 et 2 cavités. Le logiciel EchoPAC BT 12 (GE Healthcare, Horten, Norvège) a été utilisé pour l'analyse post-hoc des boucles enregistrées. Les paramètres classiques en 2 dimensions, M-mode, Doppler et Doppler tissulaire ont été analysés en suivant les recommandations de la société américaine d'échocardiographie [117]. Les indices de la morphologie cardiaque ont été indexés à la surface corporelle (m^{-2}). Les indices des fonctions systolique et diastolique du VG utilisés sont détaillés en annexe 2.1 page 147. La déformation du VG a également été calculée en utilisant la technique du speckle-tracking [327, 356].

1.2.3 Test d'effort maximal

Il a été réalisé selon les recommandations de WASSERMAN [575] sur un ergocycle (ERG 900, Jaeger, Hochberg, Allemagne) pour les NE et les EE cyclistes, et sur tapis roulant incliné à 1% pour les EE coureurs à pied (2500 ST, Medical Développement, France). Les EE triathlètes pouvaient choisir entre ergocycle ($N = 4$) et tapis roulant ($N = 2$) dans l'objectif qu'ils fassent la meilleure performance. Sur ergocycle, le test commençait à 100 W pour les NE et à 150 W pour les EE, avec une incrémentation respective de 30 et 50 W toutes les 2 min, jusqu'à épuisement. Un dernier palier de 30 W a parfois été utilisé, encore une fois dans l'objectif que chaque sujet

effectue la meilleure performance. Sur tapis roulant le test commençait à 10 km.h^{-1} avec une incrémentation de 2 km.h^{-1} toutes les 2 min. Un dernier palier de 1 km.h^{-1} de 2 min a parfois été utilisé pour atteindre la meilleure performance.

Les échanges gazeux (Oxycon, Eric Jaeger, Hoechberg, Allemagne) et un ECG 12 dérivations (CardioSys, Marquette-Hellige, Freiburg, Germany) étaient enregistrés en continu pour calculer le $\dot{V}O_{2max}$ et la FC max. La PA systolique et diastolique était mesurée à chaque palier avec un tensiomètre manuel.¹ Les critères d'atteinte de l'effort maximal étaient ceux utilisés classiquement [575] : plafonnement du $\dot{V}O_2$ malgré l'augmentation de la charge, quotient respiratoire supérieur à 1.1, atteinte de la FC max théorique ou incapacité du sujet à maintenir une fréquence de pédalage supérieure à 60 tours par minute malgré les encouragements.

1.2.4 Holter ECG 24h

Durant les 24h d'enregistrement de l'appareil (SpiderView, Ela Medical, Sorin), il était demandé aux sujets de ne pas faire d'activité physique. L'interprétation des tracés a été faite de manière anonyme par le même expérimentateur (FS). L'enregistrement Holter permet de quantifier les particularités ECG et de calculer les indices temporels de variabilité de la FC pendant ces 24h [591] : SDNNi et SDANN pour la variabilité globale respectivement à court et long terme et RMSSD et pNN50 pour la variabilité de haute fréquence principalement d'origine parasympathique. Afin de limiter l'influence connue de la FC de repos sur la VFC globale [450], les indices de VFC calculés dans le domaine temporel étaient divisés par la moyenne de l'intervalle RR sur cette période [453].

1.2.5 Test d'inclinaison passive (TIP)

Il était demandé au sujet d'éviter de faire de l'activité physique 24h avant et de ne pas prendre des boissons excitantes 12h avant le TIP (café, thé, Coca-Cola,...). Les sujets devaient manger au maximum 2h avant le test, en prenant un petit déjeuner léger. Ils pouvaient aussi venir à jeun. Le TIP se déroulait entre 8h et 10h [9], dans un environnement calme avec peu de luminosité [27].

L'examen commence, après installation du sujet, par 15 min de repos allongé sur le dos. Ensuite la table était inclinée à 80° pendant 45 min [572]. Aucune potentialisation pharmacologique n'a été utilisée. L'examen était considéré comme positif en cas de syncope ou de symptômes mal tolérés de pré-syncope chez le sujet, associés à une chute significative de la PA [46, 39]. Les syncopes des sujets avec un TIP positif ont été classées anonymement par 3 expérimentateurs (NV, FS et DM) comme VASIS I, VASIS IIA, VASIS IIB, VASIS III ou comme intolérance à l'orthostatisme (figure 1.8 page 17) [46].

Les paramètres hémodynamiques étaient enregistrés à chaque battement à l'aide du TaskForce Monitor®3040i (CNSystem, Graz, Autriche) [173, 172, 174]. Toutes les mesures ont été analysées pendant les 5 dernières minutes du repos (Rest5), et les 5 premières minutes de la phase à 80° du TIP (Early5). De plus, les valeurs hémodynamiques et de VFC acquises durant Early5 ont été normalisées par celles obtenues pendant Rest5 pour comparer la réponse individuelle au changement de position.

1. Cette mesure est parfois difficile sur tapis roulant, surtout durant les derniers paliers du test pendant lesquels elle a rarement été réalisée.

La sensibilité du baroréflexe cardiaque ($\text{ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$) a été calculée à partir de la méthode des séquences [406] : lorsqu'au moins 3 valeurs de PAS et 3 valeurs de FC évoluent dans le même sens, et que la corrélation est supérieure à 0.8, cette technique estime que cela reflète l'activité du baroréflexe. Un « évènement » de baroréflexe est alors enregistré. Une pente moyenne est calculée pour cet évènement. La sensibilité du baroréflexe cardiaque correspond à la pente de cette courbe représentant l'intervalle RR en fonction de la PA.

Pour calculer la VFC, une dérivation ECG a été enregistrée à une fréquence d'acquisition de 1000 Hz. Chaque échantillon de 5 min a été analysé et corrigé de ses éventuels signaux parasites et extrasystoles. Le signal a ensuite été analysé à l'aide du logiciel DELICE (LTSI, UMR 1099, Rennes) [126]. Les principaux indices de la VFC dans le domaine spectral ont été calculés à partir d'une méthode autorégressive [152] : la VFC globale, celle de basse (BF) et de haute (HF) fréquence, HFun et BF/HF. Durant Rest5 la fréquence respiratoire était visuellement contrôlée et comprise entre 12 et 18 cycles par minute. Afin de limiter l'influence connue de la FC de repos sur la VFC globale [450], les indices de VFC calculés dans le domaine spectral étaient divisés par la moyenne de l'intervalle RR élevée au carré ($i\text{RR}^2$) sur cette période [37, 69].

1.2.6 Suivi longitudinal

Le suivi a duré en moyenne 4.7 ± 1.1 ans. Pendant cette période les sujets étaient appelés tous les ans et répondaient à un questionnaire par téléphone pour contrôler s'ils continuaient à s'entraîner et s'ils avaient eu des épisodes de syncopes ou des problèmes cardiovasculaires. L'occurrence de ces évènements étant relativement rare, un suivi d'environ 5 ans permet de renforcer le bilan réalisé sur chaque sujet.

1.3 Statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel Statistica v8 (Systat Software, Chicago, IL, USA). Le seuil de significativité a été défini à 0.05. Les données ont été exprimées avec leurs moyennes \pm écart-types. La normalité de la répartition des variables au sein de chaque groupe était établie ou rejetée avec le test de Kolmogorov-Smirnov. Pour les valeurs suivant une répartition normale un test ANOVA à une voie était d'abord effectué, puis un test post-hoc de Tuckey en cas de différence significative. Pour les valeurs ne suivant pas une répartition normale (uniquement celles de VFC), un test de Kruskal-Wallis était réalisé, puis des tests de Mann & Whitney en cas de différence significative. Les paramètres qualitatifs (pour l'ECG de repos, le Holter ECG 24h et les résultats du TIP) ont été comparés à l'aide du test du Chi2. Les corrélations étaient calculées grâce au test de Pearson.

Chapitre 2

Résultats de l'étude BRADY

2.1 Caractéristiques des sujets

La FC de repos est bien ≥ 60 batt.min⁻¹ dans les deux groupes de NB et < 50 batt.min⁻¹ pour les EEB (cf. tableau 2.1 page 51). Les NENB ont cependant une FC plus élevée que les EENB. L'âge n'est pas différent entre les 3 groupes. Les EEB ont un poids et une surface corporelle inférieurs à ceux des NENB. L'IMC et le taux de masse grasse des deux groupes EE sont inférieurs à ceux des NE.

Le volume et l'ancienneté de l'entraînement en endurance, ainsi que le $\dot{V}O_2$ max et la FC max ne sont pas différents entre les EENB et les EEB. Ainsi, les seuls éléments qui différencient les deux groupes d'entraînés sont la FC de repos et la FC de réserve. Les NENB ont un $\dot{V}O_2$ max inférieur aux deux autres groupes, sans que leurs FCmax ne diffèrent.

2.2 Paramètres électrocardiographiques

Le tableau 2.2 page 51 présente les principales données issues de l'analyse de l'ECG de repos, d'effort, et du Holter ECG 24h. L'intervalle PR est plus long chez les EEB par rapport aux NENB. Les occurrences des blocs de branche droit incomplets ($p = 0.47$) et des signes de repolarisation précoce sur l'ECG de repos ne diffèrent pas entre les 3 groupes. Un épisode de Mobitz 1 nocturne et 1 période de Luciani-Wenkebach nocturne ont été enregistrés sur le Holter ECG 24h chez deux EENB (non présentés dans le tableau 2.2). L'occurrence des extrasystoles supra-ventriculaires et ventriculaires ne diffère pas entre les groupes.

Aucune tachycardie supra-ventriculaire ou ventriculaire n'a été observée et aucun épisode de fibrillation atriale ou ventriculaire n'a été enregistré sur l'ECG de repos, durant l'effort maximal et pendant l'enregistrement Holter de 24h.

2.3 Résultats des tests d'inclinaison passive (TIP)

Comme l'illustre le graphique 2.1 page 52, le taux de TIP positifs ne diffère pas entre les groupes ($p = 0.63$), de même que le taux de syncopes cardio-inhibitrices ($p = 0.12$). Cependant, 56% des EEB qui font une syncope réflexe au cours du TIP font une syncope de type cardio-inhibitrice, contre 14% et 25% respectivement pour les NENB et les EENB.

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
FC de repos (batt.min ⁻¹)	66.1 ± 5.9	*	61.3 ± 3.3	***	43.8 ± 3.1	***
Age (ans)	25.9 ± 4.8		26.1 ± 5.6		27.2 ± 5.7	
Poids (kg)	74.7 ± 8.3		68.9 ± 7.7		66.3 ± 3.5	**
Taille (m)	1.78 ± 0.06		1.80 ± 0.07		1.77 ± 0.05	
SC (m ²)	1.93 ± 0.12		1.87 ± 0.13		1.82 ± 0.07	**
IMC (kg.m ⁻²)	23.4 ± 2.2	**	21.2 ± 1.7		21.1 ± 1.0	**
Taux de masse grasse (%)	19.0 ± 3.2	***	13.2 ± 3.0		13.6 ± 3.4	***
Volume d'entraînement (h.sem ⁻¹)			8.3 ± 2.8		8.8 ± 3.1	
Années d'entraînement (ans)			8.1 ± 4.2		6.4 ± 4.6	
$\dot{V}O_2$ max (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	43.5 ± 5.9	***	67.9 ± 6.2		67.8 ± 5.5	***
FC max (batt.min ⁻¹)	192.9 ± 7.5		191.6 ± 8.6		187.2 ± 7.9	
FC de réserve (batt.min ⁻¹)	126.8 ± 9.4		130.3 ± 7.8	***	143.5 ± 6.86	***

SC, surface corporelle ; IMC, indice de masse corporelle.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types ; *, < 0.05 ; **, p < 0.01 ; ***, p < 0.001.

TABLE 2.1: FC de repos, âge, caractéristiques anthropométriques des sujets, volume et ancienneté de l'entraînement, et résultats du test d'effort maximal.

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
ECG de repos :						
Intervalle PR (ms)	154 ± 22		165 ± 22		171 ± 27	*
BBDi	6/16 (37.5%)		6/13 (46%)		10/17 (59%)	
Repol. précoce	4/16 (25%)		3/13 (23%)		5/17 (29%)	
ECG Holter 24h :						
ESSV (>2000/24h)	0/15		0/13		0/17	
ESSV (100-2000/24h)	1/15		0/13		0/17	
ESSV (<100/24h)	5/15		1/13		2/17	
ESV (>2000/24h)	1/15		1/13		1/17	
ESV (100-2000/24h)	0/15		1/13		1/17	
ESV (<100/24h)	6/15		3/13		9/17	

BBDi, bloc de branche droit incomplet ; ESSV, extrasystole supraventriculaire ; ESV, extrasystole ventriculaire.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types ; *, < 0.05 ; **, p < 0.01 ; ***, p < 0.001.

TABLE 2.2: Résultats de l'ECG de repos, d'effort, et du Holter 24h.

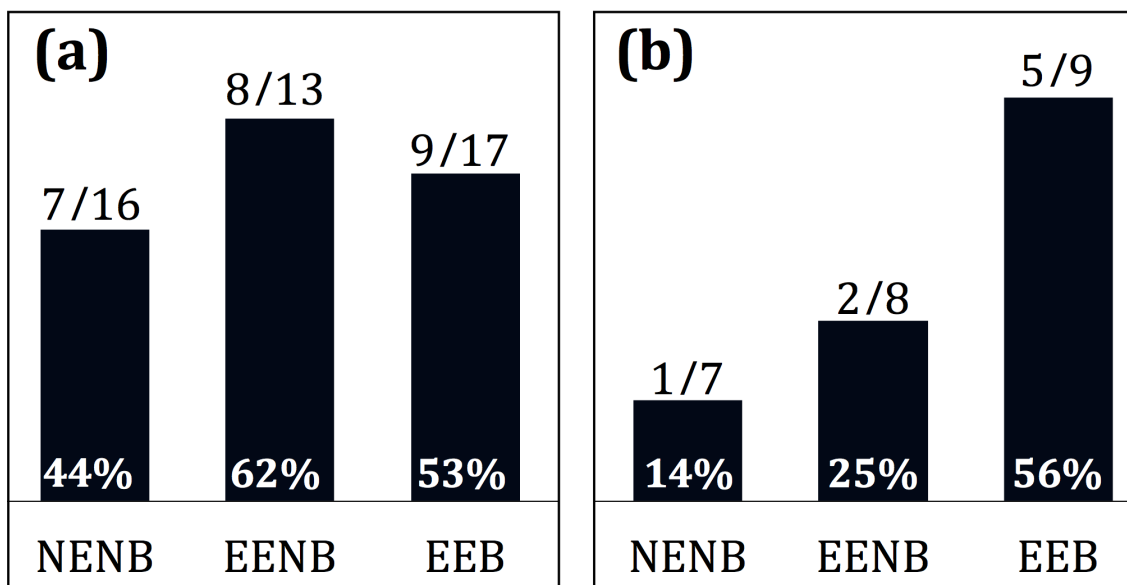


FIGURE 2.1: Taux de TIP positifs (a), et dans le cas de TIP positifs taux de syncope de type cardio-inhibitrice (b) au sein des trois groupes. Le test du Chi2 effectué sur les 3 groupes indique $p = 0.63$ pour le taux de syncope durant le TIP (a) et $p = 0.12$ pour le taux de syncopes cardio-inhibitrices parmi les syncopes réflexes (b).

2.4 Dimensions cardiaques

Le tableau 2.3 page 53 présente les données des dimensions cardiaques mesurées avec l'échocardiographie de repos. La surface indexée de l'oreillette droite est inférieure chez les NENB par rapport aux EENB, et également inférieure chez les EENB par rapport aux EEB. La surface et le diamètre indexés de l'oreillette gauche sont inférieurs chez les NENB uniquement par rapport aux EEB. La S OG i tend à être inférieure chez les EENB par rapport aux EEB ($p = 0.07$). Le V TD VD i des NENB est inférieur à celui des EENB et tend à être inférieur à celui des EEB ($p = 0.05$).

Concernant le ventricule gauche, le D TD VG i est inférieur chez les NENB par rapport aux EENB, et également inférieur chez les EENB par rapport aux EEB. Le V TD VG i est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB et tend à être également supérieur par rapport aux EENB ($p = 0.08$). En télé-systole, le D TS VG i est inférieur chez les NENB par rapport aux deux autres groupes ; il n'y a pas de différence de V TS VG i. Le V ES VG i est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB, et tend à être supérieur à celui des EENB ($p = 0.06$).

Le D TD Ao i est inférieur chez les NENB par rapport aux deux groupes d'entraînés, de même que le D TD SIV i. Le D TD PP VG i n'est pas différent entre les groupes.

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
S OD (cm ²)	15.6 ± 3.5	*	18.9 ± 3.8	p=.06	20.6 ± 2.3	***
S OD i (cm ² .m ⁻²)	8.1 ± 1.8	**	10.0 ± 1.6	*	11.3 ± 1.4	***
S OG (cm ²)	14.7 ± 2.7		17.3 ± 4.4		19.1 ± 3.0	***
S OG i (cm ² .m ⁻²)	7.6 ± 1.3	*	9.2 ± 1.9	p=.07	10.5 ± 1.8	***
D OG (mm)	35.0 ± 3.8	p=.06	38.2 ± 4.5		40.0 ± 4.2	**
D OG i (mm.m ⁻²)	18.2 ± 2.5	*	20.5 ± 2.0		22.1 ± 2.8	***
V TD VD (ml)	21.7 ± 5.6	p=.08	24.4 ± 3.2		24.2 ± 3.9	
V TD VD i (ml.m ⁻²)	11.4 ± 3.2	*	13.1 ± 1.6		13.4 ± 2.4	p=.05
D TD VG (mm)	49.9 ± 4.2		52.9 ± 4.2		54.7 ± 3.4	**
D TD VG i (mm.m ⁻²)	25.9 ± 1.5	***	28.3 ± 1.7	**	30.1 ± 1.6	***
V TD VG (ml)	126.8 ± 32		131.6 ± 33		151.5 ± 37	
V TD VG i (ml.m ⁻²)	65.0 ± 13		69.9 ± 15	p=.08	82.8 ± 19	*
D TS VG (mm)	32.0 ± 3.4		33.6 ± 3.3		34.5 ± 2.6	*
D TS VG i (mm.m ⁻²)	16.6 ± 1.3	*	18.0 ± 1.5		19.0 ± 1.6	***
V TS VG (ml)	49.7 ± 14		47.6 ± 14		52.2 ± 16	
V TS VG i (ml.m ⁻²)	25.5 ± 6.1		25.3 ± 6.9		28.5 ± 8.0	
VES (ml)	77.1 ± 20		83.9 ± 21		95.4 ± 21	*
VES i (ml.m ⁻²)	39.5 ± 8.3		44.6 ± 9.4	p=.06	52.2 ± 10.1	**
D TD Ao (mm)	30.0 ± 2.2		31.2 ± 3.3		32.0 ± 3.1	
D TD Ao i (mm.m ⁻²)	15.5 ± 1.4	*	16.8 ± 1.5		17.7 ± 2.1	**
D TD SIV (mm)	8.8 ± 1.0	p=.06	9.5 ± 0.9		9.6 ± 1.2	
D TD SIV i (mm.m ⁻²)	4.6 ± 0.7	*	5.1 ± 0.4		5.3 ± 0.7	*
D TD PP VG (mm)	8.5 ± 1.3		8.9 ± 1.1		8.8 ± 1.2	
D TD PP VG i (mm.m ⁻²)	4.4 ± 0.8		4.7 ± 0.5		4.9 ± 0.8	

S, surface; D, diamètre, V, volume; OD, oreillette droite; OG, oreillette gauche; VD, ventricule droit; VG, ventricule gauche; TD, télé-diastolique; TS, télé-systolique; VES, volume d'éjection systolique; Ao, aorte; SIV, septum inter-ventriculaire; PP, paroi postérieure; i, indexé par la surface corporelle.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.3: Mesures des dimensions cardiaques obtenues avec l'échocardiographie de repos.

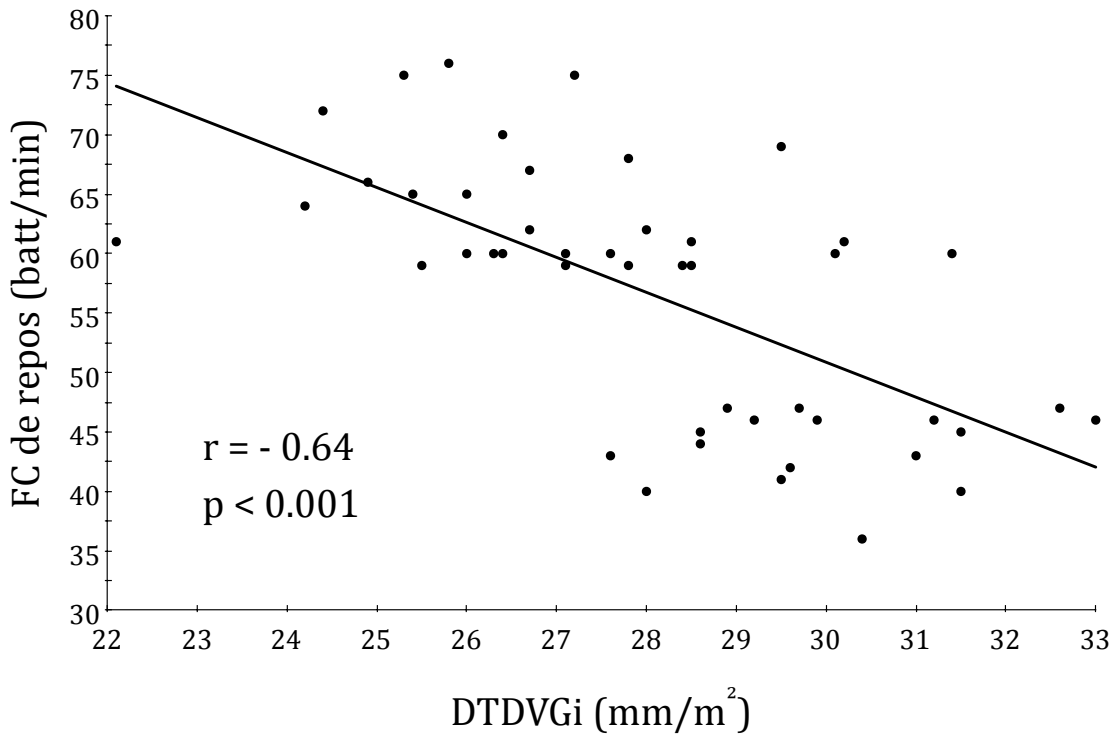


FIGURE 2.2: FC en fonction du DTDVGi. Corrélation établie avec le test de Spearman.

2.5 Corrélation entre FC et hypertrophie cardiaque

Une corrélation négative est observée entre la FC de repos mesurée durant l'examen clinique et le diamètre télé-diastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle ($r = - 0.64$, soit $r^2 = 0.41$, $p < 0.001$, graphique 2.2 page 54). Le coefficient de détermination montre que 41% de la variance de la FC de repos est due à la taille du ventricule gauche.

La FC de repos mesurée durant l'examen clinique est également corrélée à la S OG i ($r = - 0.54$), à la S OD i ($r = - 0.64$), au V TD VG i ($r = - 0.48$) ou encore au V ES i ($r = - 0.51$) ($p < 0.001$ pour toutes ces corrélations).

2.6 Fonctions cardiaques

Le tableau 2.4 page 55 présente les indices des fonctions cardiaques obtenus lors de l'échocardiographie de repos. Les indices de la fonction systolique du VD ne sont pas différents entre les groupes. Le TAPSE des EEB tend cependant à être supérieur à celui des NENB ($p = 0.06$). Concernant la fonction systolique du VG, la FE est supérieure chez les EEB par rapport aux NENB. Les autres indices ne diffèrent pas entre les groupes.

Enfin, pour les indices de la fonction diastolique du VG, l'onde A est supérieure chez les NENB par rapport aux deux autres groupes d'EE. Le rapport E/A est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB. Les indices E/E', E' et A' ne diffèrent pas entre les groupes.

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
Indices de la fonction systolique du VD						
TAPSE (mm)	25.0 ± 1.4		27.4 ± 3.3		27.1 ± 3.8	p=.06
Onde S' (cm.s ⁻¹)	14.7 ± 2.7		14.9 ± 3.0		15.4 ± 5.2	
Indices de la fonction systolique du VG						
FE (%)	61.0 ± 3.9		63.4 ± 4.7		64.6 ± 3.4	*
FR (%)	36.4 ± 5.3		36.6 ± 3.8		36.6 ± 4.7	
Onde S' (cm.s ⁻¹)	11.2 ± 1.5		10.5 ± 1.3		10.6 ± 1.6	
Strain L global (%)	- 19.4 ± 1.1		- 19.2 ± 1.7		- 19.9 ± 1.4	
Strain L 4 cavités (%)	- 19.1 ± 2.0		- 18.3 ± 1.6		- 19.6 ± 1.5	
Strain L 3 cavités (%)	- 18.2 ± 0.5		- 18.3 ± 1.8	*	- 20.2 ± 1.9	
Strain L 2 cavités (%)	- 19.7 ± 1.3		- 20.8 ± 2.6		- 19.9 ± 1.7	
Strain C (%)	- 20.7 ± 3.5		- 22.4 ± 3.0		- 20.4 ± 3.5	
Strain R (%)	56.3 ± 16.8		53.9 ± 17.0		51.2 ± 15.8	
Indices de la fonction diastolique du VG						
Onde E (cm.s ⁻¹)	82 ± 19		77 ± 13	p=.06	85 ± 14	
Onde A (cm.s ⁻¹)	47 ± 11	**	37 ± 7.1		40 ± 11	*
E/A	1.8 ± 0.4		2.1 ± 0.7		2.3 ± 0.4	**
E/E'	5.1 ± 1.0		5.1 ± 1.3		5.1 ± 1.2	
E' (cm.s ⁻¹)	16.0 ± 2.2		15.5 ± 2.1		17.3 ± 3.1	
A' (cm.s ⁻¹)	7.9 ± 1.6		8.0 ± 1.1		7.8 ± 2.0	

TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*; FE, fraction d'éjection; FR, fraction de raccourcissement; L, longitudinal; C, circonférentiel; R, radial; S E et A, doppler pulsé à l'anneau mitral; S' E' et A' du VG, doppler tissulaire à l'anneau mitral (anneau tricuspide pour le VD).

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.4: Indices des fonctions cardiaques obtenus avec l'échocardiographie de repos.

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
5 min de repos (Rest5)						
FC (batt.min ⁻¹)	66.2 ± 8.0	p=.07	61.0 ± 6.5	***	50.7 ± 6.9	***
VESi (ml.m ⁻²)	52.9 ± 8.6	*	62.1 ± 9.1		61.6 ± 8.5	*
DCi (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	3.47 ± 0.6		3.81 ± 0.8	*	3.14 ± 0.7	
SBRC (ms.mmHg ⁻¹)	25.5 ± 18.0		22.1 ± 13.0	*	34.0 ± 16.1	
EBR	26.4 ± 16.2		25.8 ± 9.3		25.3 ± 13.2	
RPTi (dyne.s.m ² .cm ⁻⁵)	1 976 ± 496		1 832 ± 365	*	2 278 ± 584	p=.06
LT (1.ohm ⁻¹)	37.4 ± 3.9	***	43.8 ± 4.8		43.7 ± 3.0	***
5 premières min du TIP (Early5, position à 80°)						
FC (batt.min ⁻¹)	83.4 ± 8.1		82.8 ± 11.6	***	66.5 ± 9.5	***
VESi (ml.m ⁻²)	35.1 ± 3.7		38.4 ± 5.4		43.5 ± 8.9	**
DCi (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	2.91 ± 0.3		3.14 ± 0.4		2.85 ± 0.5	
SBRC (ms.mmHg ⁻¹)	10.3 ± 3.2		8.5 ± 3.8	**	15.9 ± 9.2	p=.07
EBR	35.1 ± 14.8		28.6 ± 7.7		31.8 ± 11.3	
RPTi (dyne.s.m ² .cm ⁻⁵)	3 029 ± 282		3 050 ± 551		3 387 ± 815	
LT (1.ohm ⁻¹)	34.6 ± 3.7	**	39.5 ± 3.8		40.5 ± 3.2	***

VES, volume d'éjection systolique; DC, débit cardiaque; SBRC, sensibilité du baroréflexe cardiaque; EBR, événements du baroréflexe cardiaque; RPT, résistances périphériques totales; LT, quantité de liquide dans le thorax; i, indexé à la surface corporelle.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.5: Paramètres cardiovasculaires durant 5 min de repos et durant les 5 premières min du TIP.

2.7 Paramètres hémodynamiques pendant le TIP

Le tableau 2.5 page 55 présente les paramètres cardiovasculaires enregistrés durant 5 min au repos (Rest5) et les 5 premières minutes du TIP (Early5). Durant les deux phases, la FC moyenne ne diffère pas entre NENB et EENB (malgré une tendance durant Rest5, $p = 0.07$), mais elle est inférieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes. Le VESi n'est pas différent entre EENB et EEB durant les 2 phases, il est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB durant ces 2 phases, et supérieur chez les EENB par rapport aux NENB uniquement durant Rest5. Le DCi est plus élevé au repos chez les EENB par rapport aux EEB ; il n'y a pas de différence durant Early5.

La sensibilité du baroréflexe cardiaque (SBRC) est meilleure chez les EEB par rapport aux EENB durant les deux périodes, et tend à être meilleure chez les EEB par rapport aux NENB durant Early5 ($p = 0.07$). Le nombre d'évènements de baroréflexe cardiaque enregistrés durant Rest5 et durant Early5 ne diffèrent pas entre les 3 groupes.

Au repos, les résistances périphériques totales (RPTi) sont supérieures chez les EEB par rapport aux EENB, et tendent à être également supérieures chez les EEB par rapport aux NENB ($p = 0.06$). Durant Early5 les RPTi ne diffèrent pas entre les groupes. Durant Rest5 et Early5 la quantité de fluide thoracique estimée est inférieure chez les NENB par rapport aux deux autres groupes d'entraînés.

L'adaptation relative entre Rest5 et Early5 de chacun des paramètres hémodynamiques présentés dans le tableau 2.5 ne diffère pas entre les trois groupes.

2.8 Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque

Le tableau 2.6 page 57 présente les valeurs temporelles de VFC mesurées avec le Holter ECG 24h, et les mesures spectrales de VFC mesurées pendant Rest5 et Early5. Sur le Holter ECG 24h la FC moyenne est plus basse chez les EEB par rapport aux EENB, et inférieure chez les EENB par rapport aux NENB. La variabilité globale à court terme (SDNN index) est supérieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes. Les indices du tonus vagal (RMSSD et pNN50) sont supérieurs chez les EEB par rapport aux NENB, le pNN50 étant également supérieur chez les EEB par rapport aux EENB.

Concernant les indices spectraux, la FC de repos est inférieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes, sans différence entre les EENB et les NENB. Durant Rest5, la variabilité globale est supérieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes. Les valeurs de HF et de BF sont supérieures uniquement chez les EEB par rapport aux EENB. Les valeurs de HF tendent à être supérieures chez les EEB par rapport aux NENB ($p = 0.06$). Les indices de la balance autonome ne diffèrent pas entre les trois groupes.

Durant Early5, les variabilités globale et de haute fréquence sont inférieures chez les EENB par rapport aux deux autres groupes. La variabilité dans les hautes fréquences est supérieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes. Les valeurs de HFun et BF/HF tendent à être supérieures chez les EEB par rapport aux NENB ($p = 0.07$ et $p = 0.06$, respectivement).

L'adaptation individuelle entre la position allongée sur le dos (Rest5) et la position à 80°

	NENB	vs.EENB	EENB	vs.EEB	EEB	vs.NENB
Holter ECG de 24h (valeurs normalisées par iRR)						
FC (batt.min ⁻¹)	72.6 ± 6.7	*	65.1 ± 8.1	**	56.6 ± 6.0	***
SDNN index (ms.s ⁻¹)	93.6 ± 23.5		104.5 ± 28.4	*	117.9 ± 16.0	**
SDANN (ms.s ⁻¹)	176.6 ± 57.0		171.1 ± 29.3		181.9 ± 30.8	
RMSSD (ms.s ⁻¹)	62.1 ± 29.1		75.6 ± 42.1		76.1 ± 19.4	*
pNN50 (%)	20.5 ± 12.9		24.3 ± 10.9	*	32.4 ± 8.7	**
5 min de repos allongé (Rest5, valeurs normalisées par iRR ²)						
FC (batt.min ⁻¹)	66.2 ± 8.0	p=.07	61.0 ± 6.5	***	50.7 ± 6.9	***
VFC globale (ms ² .s ⁻²)	1001 ± 668		778 ± 590	*	1538 ± 874	*
BF (ms ² .s ⁻²)	752 ± 513		525 ± 453	*	1109 ± 655	
HF (ms ² .s ⁻²)	186 ± 162		178 ± 167	*	326 ± 231	p=.06
HFun (%)	20.6 ± 12.9		26.1 ± 13.0		24.4 ± 13.2	
BF/HF	5.53 ± 4.01		3.86 ± 2.42		4.27 ± 2.60	
5 premières minutes du TIP (Early5, position à 80° ; valeurs normalisées par iRR ²)						
FC (batt.min ⁻¹)	83.4 ± 8.1		82.8 ± 11.6	***	66.5 ± 9.5	***
VFC globale (ms ² .s ⁻²)	1485 ± 808	*	840 ± 832	*	2011 ± 1930	
BF (ms ² .s ⁻²)	1263 ± 717	*	691 ± 700	*	1507 ± 1448	
HF (ms ² .s ⁻²)	172 ± 133		109 ± 89	**	395 ± 405	*
HFun (%)	13.2 ± 7.1		14.4 ± 6.3		21.9 ± 11.3	p=.07
BF/HF	11.30 ± 12.05		7.76 ± 5.62		4.79 ± 2.74	p=.06

Pour la signification des indices temporels et spectraux de VFC merci de vous reporter à l'annexe 1 page 140.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types ; *, < 0.05 ; **, p < 0.01 ; ***, p < 0.001.

Seules les valeurs de 12 sujets sur 13 ont pu être analysés chez les NENB pour les paramètres spectraux.

TABLE 2.6: Valeurs de VFC obtenues durant l'enregistrement Holter ECG de 24h, les 5 min allongés et les 5 premières minutes à 80° du TIP.

(Early5) n'était pas différente entre les groupes excepté pour HFnu et BF/HF entre les EENB et les EEB (non présenté dans le tableau 2.6). HFnu a chuté de 41.1 ± 26.6 % chez les EENB mais seulement de 11.4 ± 14.0 % chez les EEB ($p < 0.01$). BF/HF a augmenté de 177.1 ± 198.2 % chez les EENB mais seulement de 23.3 ± 31.0 % chez les EEB ($p < 0.01$).

2.9 Résultats du suivi longitudinal

Pendant la période de suivi de 4.7 ± 1.1 ans, tous les sujets NE ont continué à pratiquer moins de 2h d'activité physique par semaine. Parmi les sujets entraînés en endurance, 2 EENB déclarent s'entraîner environ 4h par semaine 3 et 2 ans après les tests. Tous les autres s'entraînent plus de 6h par semaine. Un sujet EEB a arrêté la course à pied 4 ans après son inclusion et joue maintenant au tennis en compétition.

Aucun sujet ne s'est plaint de syncopes durant la période de suivi.

Concernant les anomalies ECG, aucun NENB n'a rapporté d'évènement particulier. Trois athlètes du groupe EEB et un athlète du groupe EENB ont consulté un cardiologue pour des palpitations ressenties à l'effort ou après l'effort. Après évaluation, l'étiologie des palpitations n'a pu être identifiée que chez un sujet du groupe EEB qui souffrait d'une tachycardie supra-ventriculaire réciproque. Il a subi avec succès une ablation d'une voie accessoire. Il a repris l'entraînement normalement quelques mois après l'ablation. Les trois autres athlètes entraînés n'ont pas eu de nouveaux épisodes de palpitations suite à cet évènement et ont par la suite continué leur entraînement.

Chapitre 3

Discussion de l'étude BRADY

L'objectif de cette étude était de voir si les sportifs endurants avec une bradycardie marquée ($FC < 50 \text{ batt.min}^{-1}$ au repos) avaient plus de risque d'avoir des particularités ECG et de faire des syncopes réflexes que leurs homologues non bradycardes ayant le même niveau d'entraînement. A notre connaissance, cette étude est la seule à comparer les paramètres cardiaques et hémodynamiques d'athlètes endurants de même niveau sportif, non bradycardes pour certains ($FC \geq 60 \text{ batt.min}^{-1}$) et bradycardes pour d'autres ($FC < 50 \text{ batt.min}^{-1}$). Cela nous permet d'isoler les effets de la bradycardie par rapport à ceux de l'entraînement en endurance.

Trois principaux résultats se dégagent. Tout d'abord, la bradycardie du sportif ne semble pas augmenter le risque de particularités ECG. Deuxièmement, elle ne semble pas non plus augmenter le risque d'être victime de syncope réflexe, mais en cas de syncope réflexe elle pourrait augmenter le risque de syncope cardio-inhibitrice. Enfin, cette étude nous amène à discuter les mécanismes potentiels de la bradycardie du sportif et à souligner le rôle de l'hypertrophie cardiaque.

3.1 Bradycardie et particularités ECG de l'athlète

L'allongement de l'intervalle PR (bloc atrio-ventriculaire de degré 1) est classiquement expliqué par les adaptations du système nerveux autonome suite à l'entraînement en endurance, même si d'autres causes semblent impliquées [63]. La différence de durée de l'intervalle PR entre les EEB et les NENB est donc cohérente avec les indices de VFC qui suggèrent que la réponse au tonus vagal est supérieure chez les EEB par rapport aux NENB.¹

L'occurrence des extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires n'était pas différente entre les 3 groupes étudiés sur les Holters ECG de 24h, et ces extrasystoles étaient toujours isolées et monomorphes. Les ESV sont fréquentes dans la population générale et chez les athlètes [238]. Sur 1178 athlètes (multisports âgés de 11 à 72 ans) des ESV sont observées chez 578, soit 49% [70]. D'après les études de BIFFI *et al.* [35, 36] des ESV survenant plus de 2000 fois sur un Holter de 24h chez un athlète peuvent inciter à mener d'autres examens à la recherche d'une possible cardiopathie sous-jacente, ou à proposer une période d'arrêt de l'entraînement. Lorsque ces ESV surviennent plus de 10 000 fois en 24h, cela peut nécessiter d'autres examens comme une exploration électrophysiologique endocavitaire [35] qui peut donner lieu à une ablation [175]. Cependant

1. Cf. section 3.6 page 65.

l'occurrence des ESV chez un même athlète peut varier fortement au cours du temps [70]. Cela remet en cause la valeur pronostique du nombre d'extrasystoles ventriculaires enregistrées pendant un Holter ECG de 24h.

Le risque de fibrillation atriale peut être accru par les modifications structurelles et autonomiques induites par l'entraînement [564]. La bradycardie a ainsi été proposée comme un facteur de risque de fibrillation atriale chez les athlètes, comme l'allongement du PR [181]. De plus, la surface indexée de l'OD supérieure chez les EEB par rapport aux EENB, et celle de l'OG qui tend à être également supérieure chez les EEB par rapport aux EENB ($p = 0.07$) pourraient augmenter leur risque de fibrillation atriale.

Cependant, aucun épisode de FA n'a été enregistré pendant cette étude. Cela peut s'expliquer par deux éléments : la faible occurrence de FA habituellement constatée et l'importance du passé sportif. En effet, chez des athlètes jeunes, des études rapportent des taux de 0.2% sur 5 000 sujets [158] et de 0.3% sur 1776 sportifs [412]. De plus, cette pathologie touche surtout les athlètes seniors [564, 338], ceux ayant selon certains auteurs dépassé le seuil des 1500h de pratique [133]. Cet entraînement intensif suivi de nombreuses années pourrait induire un remodelage cardiaque arythmogène [29]. Ainsi, dans notre échantillon jeune et restreint, la survenue d'une FA serait très rare et notre étude ne permet pas de conclure sur ce point.

Concernant le suivi de 4.7 ± 1.1 ans, il suggère que la bradycardie n'augmente pas le risque de présenter des arythmies symptomatiques. En effet, la tachycardie supra-ventriculaire réciproque identifiée et traitée ne semble pas être liée à l'entraînement en endurance.

3.2 La bradycardie ne change pas la positivité du TIP

D'après nos résultats, la bradycardie du sportif endurant n'augmente pas chez ces athlètes la susceptibilité aux syncopes réflexes par rapport à un groupe sédentaire ou à un groupe d'athlètes semblables mais non bradycardes. Nous avons présenté en section 1.3.3 page 18 les 4 mécanismes supposés expliquant la plus grande susceptibilité à l'hypotension chez les athlètes, que nous allons reprendre ici.

Tout d'abord, l'augmentation du tonus vagal au repos pourrait expliquer pourquoi les athlètes endurants sont plus susceptibles de présenter des syncopes réflexes [493, 20]. Les résultats des analyses de la VFC tendent à confirmer une augmentation de la variabilité sinusale due au tonus vagal chez les EEB,² mais les résultats du TIP ne confirment pas cette hypothèse.

Deuxièmement, le diamètre télé-diastolique du VG indexé plus important chez les EEB par rapport aux EENB, et le volume correspondant qui tend à être plus grand également ($p = 0.08$) pourraient augmenter la survenue de syncopes réflexes chez les EEB. En effet, cette hypertrophie du VG modifie le mécanisme de FRANCK-STARLING, ce qui pourrait expliquer la plus grande sensibilité aux syncopes chez les sujets entraînés en endurance [290, 287]. Cependant, nos résultats

2. Cf. section 3.6 page 65 dans la discussion.

ne confirment pas cette hypothèse puisque le taux de TIP positif n'est pas différent au sein des groupes.

Ces résultats, qui semblent contradictoires, pourraient être expliqués par la taille de l'OG chez nos sujets. En effet, de petites oreillettes augmenteraient le risque de syncopes, alors que de grandes oreillettes, jouant le rôle de « réservoir » [4], permettraient de limiter ce risque [341]. Ainsi, l'hypertrophie cardiaque n'est pas systématiquement un élément qui augmente le risque de syncope réflexe, puisque si l'augmentation de la taille du VG peut accroître ce risque, celle de l'OG semble le diminuer.

Troisièmement, une altération de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (SBRC) existe chez les athlètes endurants, et pourrait expliquer leur plus grande susceptibilité à l'hypotension [510]. Les valeurs de la sensibilité du baroréflexe cardiaque obtenues sur nos sujets sont cohérentes avec celles d'autres études [271, 521]. Cependant, d'après nos résultats, ni la sensibilité ni le nombre d'évènements³ du baroréflexe cardiaque ne diffèrent entre les sujets entraînés et les non entraînés durant Rest5 et Early5. En outre, durant ces deux périodes la sensibilité est meilleure chez les EEB par rapport aux EENB.

Ces résultats vont à l'encontre de précédents travaux montrant une altération de la SBRC chez les sujets entraînés en endurance [493, 494]. La principale cause avancée était l'augmentation de la volémie, qui entraînerait une inhibition des barorécepteurs artériels [385] ou une diminution de la sensibilité de ces barorécepteurs du fait d'un volume d'éjection systolique supérieur [493, 289]. Nous ne disposons pour approcher cette volémie que de la quantité de fluide thoracique estimée (tableau 2.5 page 55). Elle est inférieure chez les NENB par rapport aux deux groupes d'athlètes durant Rest5 et Early5, ce qui ne conforte pas la première hypothèse. En outre, le VES indexé est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB et tend à être supérieur par rapport aux EENB ($p = 0.06$; tableau 2.3 page 53). Là encore, nos valeurs de SBRC ne correspondent pas aux hypothèses avancées.

Cette augmentation de la SBRC chez les bradycardes pourrait s'expliquer par une dépendance de ce paramètre vis-à-vis de la fréquence cardiaque de repos. Plus précisément, la SBRC peut être exprimée en $\text{batt.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$ [510] (si l'on considère la FC) ou en ms.mmHg^{-1} (si l'on considère l'intervalle RR). Mais une diminution d'un battement par minute ne correspond pas toujours à la même augmentation en millisecondes de l'intervalle RR, car cela dépend de la valeur de FC.⁴ Cela a été bien décrit par Laurent MOUROT [350] : « Par exemple, si la réponse à un changement de PA de 10 mmHg au repos est de 10 battements à partir d'une FC de 60 batt.min^{-1} (1000 ms), la sensibilité du baroréflexe sera égale à 1 $\text{batt.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$ en terme de FC ou 20 ms.mmHg^{-1} en terme d'intervalle RR. Si pendant un exercice (FC de 165 batt.min^{-1} ou intervalle RR de 363.6 ms) le même changement de 10 mmHg de PA provoque le même changement de FC de 10 battements, la sensibilité du baroréflexe sera inchangée en terme de FC (1 $\text{batt.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$), alors que, exprimée en terme d'intervalle RR, la sensibilité du baroréflexe sera réduite de près de 90% (passant de 20 à 2.3 $\text{ms.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$). Les mêmes données peuvent donc conduire à des conclusions différentes quand on analyse le gain du baroréflexe en terme de FC ou d'intervalle RR ». Or la méthode de calcul de la SBRC utilisée est la

3. Cf. section 1.2.5 page 48.

4. Cette relation non-linéaire entre la FC et l'iRR est également décrite en annexe 1.5 page 145.

méthode des séquences qui calcule la sensibilité en $\text{ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$. Ainsi, avoir une FC de base plus lente suffit à augmenter la sensibilité du baroréflexe cardiaque.

Enfin, des modifications vasculaires induites par l'entraînement en endurance [177] peuvent également selon certains expliquer la moindre tolérance à l'hypotension des athlètes [385]. Nous n'avons pas réalisé de mesures directes des paramètres vasculaires, et seuls deux éléments peuvent nous renseigner sur ces paramètres : le calcul des résistances périphériques totales (RPTi) et le VES. Tout d'abord, les RPTi calculées par le TaskForce Monitor® [173, 172, 174] sont supérieures durant Rest5 chez les EEB par rapport aux EENB, et tendent à être supérieures chez les EEB par rapport aux NENB ($p = 0.06$). Cette différence disparaît durant Early5. Deuxièmement, selon D'ANDREA *et al.*, la compliance artérielle est positivement corrélée au VES ($r = 0.59$, $p < 0.001$) [99] du fait du couplage ventriculo-artériel [140]. Or le VES indexé mesuré à l'échocardiographie de repos est supérieur chez les EEB par rapport aux NENB et tend à être supérieur par rapport aux EENB ($p = 0.06$). Ces résultats semblent donc contradictoires. Cependant ils ne sont que des indices partiels et indirects des caractéristiques vasculaires des sujets, et ne suffisent pas à conclure sur ce point.

3.3 Bradycardie et syncopes cardio-inhibitrices : risque accru ou biais de classification ?

Le taux de syncopes cardio-inhibitrices parmi les syncopes réflexes apparaît relativement élevé chez les EEB par rapport aux deux autres groupes. Si le seuil de significativité n'est pas atteint, un p à 0.12 peut déjà sembler relativement bas pour un échantillon de 24 sujets répartis en 3 groupes. Même si les risques de récurrence de syncopes ou de complications majeures ne sont pas supérieurs chez les sujets souffrant de syncopes cardio-inhibitrices par rapport aux autres syncopes [182], elles peuvent amener à envisager la pose d'un stimulateur [534]. Leur identification est donc importante. En effet, un sujet présentant une réaction cardio-inhibitrice durant un TIP présente la plupart du temps le même type de réaction lors d'une syncope « réelle » [51, 39].

Cela pourrait s'expliquer par la variabilité du nœud sinusal due au tonus vagal qui tend à être supérieure durant Early5 chez les EEB. En effet, HF est supérieur chez les EEB par rapport aux deux autres groupes, et HFun et BF/HF tendent à montrer également une réponse au tonus vagal supérieure chez les EEB par rapport aux NENB. De plus, l'augmentation de BF/HF et la chute de HFun, signes d'une augmentation de la variabilité d'origine sympathique, sont moins importantes chez les EEB par rapport aux NENB. Par conséquent nous pouvons faire l'hypothèse que lors du TIP les EEB présentent un « bouclier sympathique » moins important que les autres groupes. Cela les rendrait plus vulnérables à la décharge vagale qui est à l'œuvre au moment de la syncope, et augmenterait donc le risque de syncopes cardio-inhibitrices [321].

Cependant, ce constat pourrait peut-être s'expliquer également par le fait que le classement VASIS recommandé soit mal adapté aux sujets bradycardes. En effet, comme le résume la figure 1.9 page 18, le classement d'une syncope réflexe en syncope cardio-inhibitrice se fait si une pause

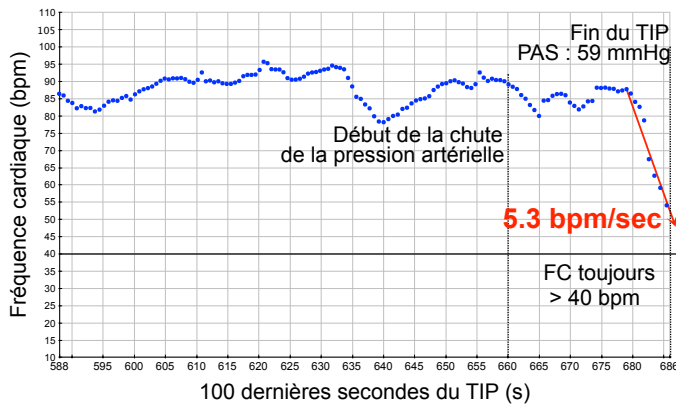


FIGURE 3.1: Pattern de FC conduisant à classer la syncope comme mixte.

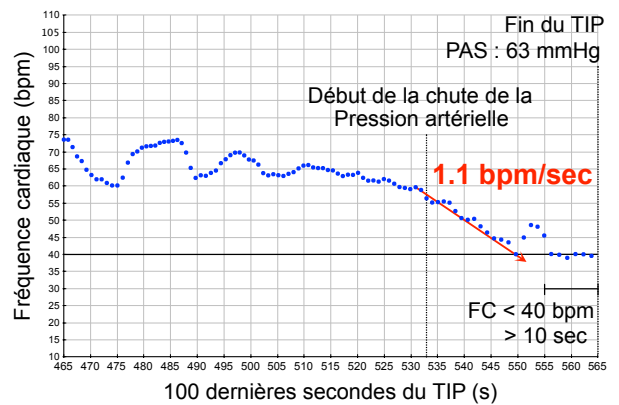


FIGURE 3.2: Pattern de FC conduisant à classer la syncope comme cardio-inhibitrice.

cardiaque > 3 sec ou une FC < 40 batt.min⁻¹ pendant plus de 10 sec sont observées durant le malaise. Parmi les 5 identifications de syncopes cardio-inhibitrices chez les EEB, 3 étaient dues à une FC < 40 batt.min⁻¹ et 2 à une pause de plus de 3 sec (cette répartition est de 1:1 chez les EENB et 1:0 chez les NENB). Deux raisons pourraient expliquer cette inadaptation du classement VASIS aux sujets très bradycardes.

Tout d'abord, il est probable que les sujets bradycardes conservent une FC plus basse durant la phase verticale du TIP. La FC durant Early5 est effectivement inférieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes (66.5 ± 9.5 batt.min⁻¹ pour les EEB vs. 82.8 ± 11.6 batt.min⁻¹ pour les EENB et 84.1 ± 7.9 batt.min⁻¹ pour les NENB, $p < 0.001$). Pour les sujets avec un TIP positif, la FC au moment du malaise était en moyenne de 76.9 ± 11.8 batt.min⁻¹ chez les bradycardes et de 88.9 batt.min⁻¹ chez les non bradycardes ($p = 0.10$ avec le test de Mann & Whitney). Par conséquent, une même réaction vagale lors de la syncope peut plus facilement faire chuter la FC sous les 40 batt.min⁻¹ chez ces sujets. Les figures 3.1 et 3.2 page 63 illustrent l'influence de la FC au moment du malaise sur la classification en syncope mixte ou cardio-inhibitrice. Alors que pour le graphique 3.1 la chute de FC est plus rapide que sur le graphique 3.2 (5.3 vs. 1.1 batt.min⁻¹.s⁻¹), le sujet présenté en 3.1 est considéré comme victime d'une syncope mixte et celui représenté en 3.2 victime d'une syncope cardio-inhibitrice. La FC juste avant le malaise est plus élevée en 3.1 qu'en 3.2 (87 vs. 60 batt.min⁻¹).

Deuxièmement, contrairement aux recommandations [9], le TIP est souvent stoppé en pratique dès les premiers signes de présyncope associés à une chute de la PA [218]. En effet, la syncope réflexe (contrairement à la syncope cardiaque notamment) est précédée d'une phase prodromique d'environ 1 min [46] durant laquelle le sujet peut ressentir une fatigue intense, des troubles de la vue (rétrécissement du champ visuel, étoiles, voile noir,...), des sueurs ou encore des nausées. Ces signes désagréables rapportés par le sujet, associés à une chute significative de la FC d'au moins 20% et/ou à une baisse de la PA d'au moins 30% sont souvent reconnus comme suffisants pour considérer le TIP positif et arrêter cet examen [231]. Cela permet d'éviter au sujet de supporter plus longtemps ces symptômes désagréables, et d'être victime d'une perte de connaissance [46]. Cependant, cette interruption prématurée du TIP a tendance à sous-estimer les syncopes cardio-inhibitrices, car la FC ne descend parfois pas à son niveau le plus bas [46].

Seules deux études ont déjà proposé des critères de chute relative de FC pour identifier les

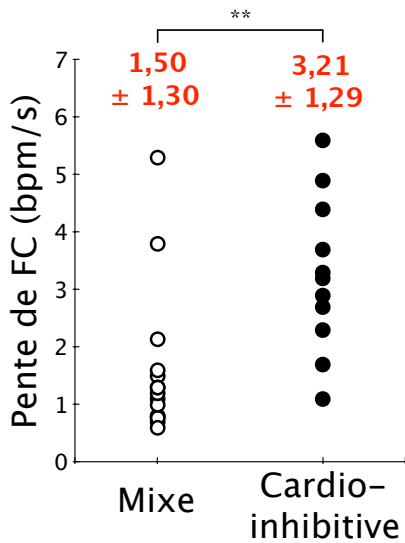


FIGURE 3.3: Pentés de FC durant le malaise en cas de syncopes mixtes et cardio-inhibitrices.

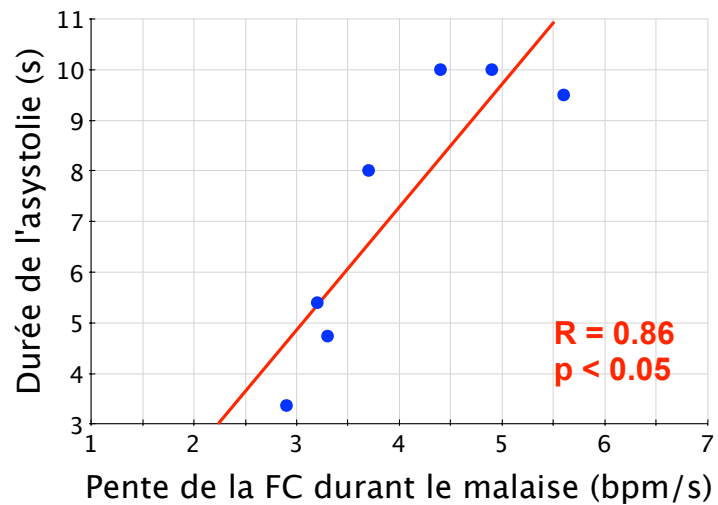


FIGURE 3.4: Durée de l'asystolie en fonction de la pente de FC au moment du malaise.

syncopes cardio-inhibitrices : une chute de 20 batt.min^{-1} associée à une FC $< 60 \text{ batt.min}^{-1}$ à la fin du TIP [516] et une chute de la FC de 30% pendant la malaise [50]. D'après nos résultats la prise en compte de la pente de la FC lors du malaise pourrait permettre de limiter l'influence sur cette classification (1) de la FC juste avant le malaise et (2) de l'arrêt prématuré du TIP. En effet, d'après des résultats obtenus lors de TIP chez de jeunes sujets sains (y compris les sujets ayant participé à l'étude BRADY), la pente de la FC lors du malaise est supérieure dans le cas de réactions cardio-inhibitrices (figure 3.3 page 64). De plus, dans le cas d'asystoles supérieures à 3 secondes, la durée de l'asystolie est également corrélée à la pente de la FC lors du malaise (figure 3.4). Ces premiers éléments incitent à inclure plus de données pour tenter de définir des pentes de FC caractéristiques des syncopes mixtes et/ou cardio-inhibitrices.

3.4 Prévenir l'arrivée d'une syncope pendant un TIP ?

Tous les sujets ayant réalisé un TIP dans le cadre de l'étude BRADY ont été inclus dans une étude parallèle. L'objectif de ce travail mené par Nadine KHODOR pour sa thèse d'Université de Rennes 1 [245], et auquel nous avons contribué, était de comparer les adaptations de FC et de PA pendant un TIP entre les sujets qui développent une syncope ou une présyncope au cours de cet examen (leur TIP est dit « positif ») et ceux qui ne présentent pas de syncope. Des travaux précédents mettaient en effet en évidence des adaptations différentes [10, 415, 184, 306, 127]. Une première étude a montré des adaptations différentes au cours des 15 premières minutes du TIP chez les sujets qui présentent une syncope réflexe au cours de l'examen (figure 3.5 page 65) [246]. La méthode mathématique développée durant cette thèse permet de prévoir correctement un TIP positif chez 85% des sujets avec une sensibilité de 88.5% et une spécificité de 80.6%.

D'autres algorithmes visant une prédiction en temps réel du risque de syncope pendant le TIP ont été développés. Ils sont présentés dans deux articles actuellement soumis dans des revues à comité de lecture (cf. annexe 3 page 153).

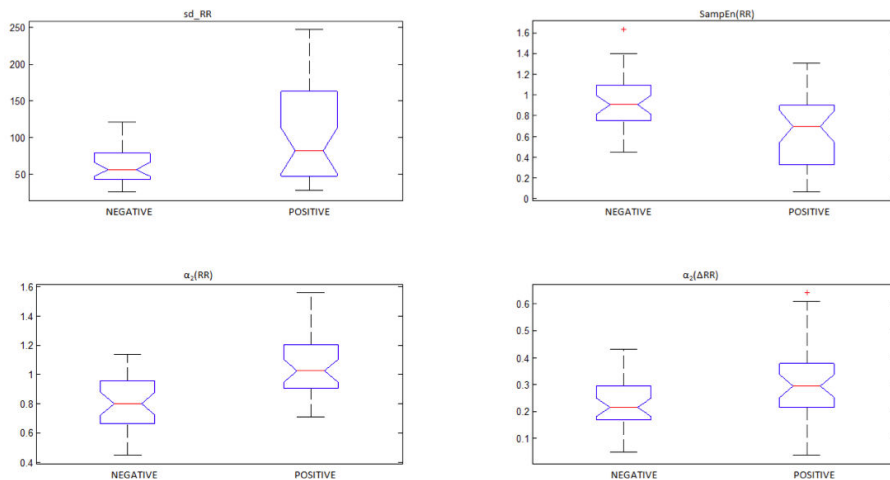


FIGURE 3.5: Boîtes à moustache représentant les paramètres issus de l’analyse de l’intervalle RR qui diffèrent au cours des 15 premières minutes entre les sujets négatifs et positifs au TIP. sd_RR , écart-type de l’intervalle RR ; $SampEn$, indice de l’entropie qui représente la complexité ou l’irrégularité du signal dans le temps ; $\alpha_2(RR)$ et $\alpha_2(\Delta RR)$, indices des fluctuations du rythme cardiaque (*Detrended Fluctuation Analysis*) obtenus à partir des intervalles RR et des différences entre deux intervalles RR successifs [246].

3.5 Bradycardie et amélioration des fonctions cardiaques ?

Les fonctions diastolique (rapport E/A) et systolique (FEVG) du ventricule gauche sont améliorées chez les athlètes bradycardes par rapport aux sédentaires (tableau 2.4 page 55).

Des modèles expérimentaux suggèrent que la bradycardie à long terme entraînerait une angiogénèse coronaire et améliorerait ainsi les fonctions ventriculaires [52]. Des processus similaires pourraient expliquer nos résultats et l’amélioration des fonctions cardiaques chez les sportifs bradycardes. Ces résultats vont dans le sens des auteurs souhaitant qu’une FC de repos élevée soit considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire [90]. De plus, de par le mécanisme de FRANCK-STARLING, l’hypertrophie cardiaque augmente le VES pour une même précharge, ce qui contribue à améliorer la fonction systolique. Concernant la fonction diastolique, ces résultats sont à nuancer car une FC plus lente augmente le rapport E/A [220],⁵ qui n’est pas un indice direct de l’élastance ni de la compliance du VG.

3.6 Bradycardie et hypertrophie cardiaque : une relation sous estimée ?

Nous avons présenté dans le chapitre 1.1.2 page 7 les deux causes actuellement en débat pour expliquer la bradycardie du sportif : un tonus vagal plus élevé et une diminution de la FC intrinsèque. L’objectif de l’étude BRADY n’était pas d’explorer les mécanismes expliquant la bradycardie suite à un entraînement, puisque la FC intrinsèque n’est pas contrôlée. Cependant, nos résultats nous amènent à proposer deux éléments de discussion sur ce sujet : les rôles du tonus vagal et de l’hypertrophie cardiaque.

5. Le calcul de ce rapport et sa signification sont présentés en annexe 2.1 page 147.

Tout d'abord, concernant la balance autonome, les résultats de la VFC présentés page 57 tendent à confirmer la présence d'une réponse du nœud sinusal au tonus vagal plus importante chez les EEB. Sur l'enregistrement ECG Holter de 24h les deux indices de la variabilité d'origine vagale (RMSSD et pNN50) sont supérieurs chez les EEB par rapport aux NENB, et pNN50 est également supérieur chez les EEB par rapport aux EENB. Pendant Rest5, les indices HFun et BF/HF ne sont pas différents entre les groupes. Cependant durant cette période la variabilité dans les HF est supérieure chez les EEB par rapport aux deux autres groupes, et les indices du tonus vagal tendent à être supérieurs chez les EEB par rapport aux NENB ($p = 0.06$). En considérant que la variabilité de HF de la FC reflète la stimulation vagale effective sur le nœud sinusal,⁶ ces différents éléments confirmeraient donc l'existence d'un tonus vagal supérieur chez les athlètes bradycardes, même si tous les indices ne vont pas dans ce sens.

L'absence de certaines différences significatives pourrait s'expliquer par le petit nombre de participants à cette étude au regard de la grande variabilité inter [381] et intra-individuelle [7] de la VFC. Ces variables étant traitées à l'aide de test non-paramétriques, nous n'avons pu calculer le risque β qui nous aurait éclairé sur ce point. De plus, les athlètes inclus dans cette étude étaient tous en période de compétition, or au pic du niveau d'entraînement un fort tonus vagal et un fort tonus sympathique peuvent être tous deux présents chez des athlètes bradycardes [157]. Certains des athlètes inclus ont pu présenter un profil de VFC similaire.

Deuxièmement, si l'hypertrophie cardiaque est rarement proposée comme une cause de la bradycardie du sportif [77, 40, 293] une corrélation positive non négligeable est observée chez nos sujets entre la FC de repos et le diamètre télé-diastolique du ventricule gauche indexé ($R^2 = 0.41$, $p < 0.001$, figure 2.2 page 54). Ce constat incite à repenser le rôle possible de l'hypertrophie cardiaque dans le développement de la bradycardie du sportif, et son lien avec les deux causes principalement discutées : le tonus vagal plus important et la chute de la FC intrinsèque suite à un remodelage de certains canaux ioniques.

La relation entre hypertrophie cardiaque et la bradycardie peut s'expliquer par la nécessité de maintenir une pression artérielle constante, par l'intermédiaire du baroréflexe. En effet, l'hypertrophie augmente le VES. Dans ces conditions si la FC restait identique la pression artérielle augmenterait puisqu'elle correspond au produit de la FC, du VES, et des résistances vasculaires périphériques. En réponse à cette augmentation du débit cardiaque, des études suggèrent que la régulation autonome du cœur pourrait basculer vers plus de parasympathique et/ou moins de sympathique au repos, pour assurer une pression artérielle constante [96, 592, 492]. Les résistances périphériques totales supérieures chez les EEB par rapport aux deux autres groupes au repos peuvent justifier également cette diminution de la FC pour limiter la pression artérielle.

De plus, certains auteurs suggèrent que l'hypertrophie cardiaque peut mécaniquement entraîner une chute de la FC intrinsèque [77, 293, 236]. Elle pourrait en effet être à l'origine des modifications des canaux ioniques dans le nœud sinusal [519].

Au total, le schéma 3.6 page 67 propose comment l'hypertrophie cardiaque induite par l'entraînement pourrait entraîner une bradycardie chez les athlètes, en modifiant à la fois la FC intrinsèque et la régulation du cœur par le SNA. Ainsi, l'hypertrophie pourrait être la cause

6. Cette relation reste une approximation, présentée en annexe 1 page 140.

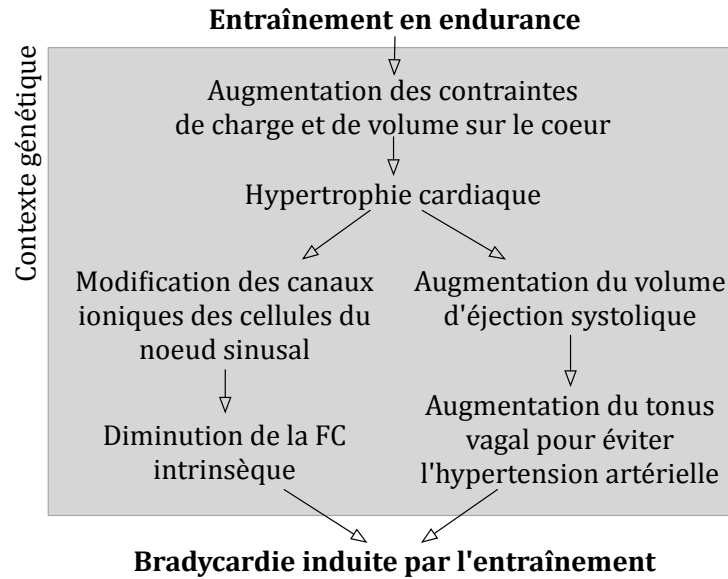


FIGURE 3.6: Mécanismes possibles par lesquels l'hypertrophie cardiaque pourrait entraîner la bradycardie chez les athlètes.

primaire, l'augmentation du tonus vagal et la chute de la FC intrinsèque étant les mécanismes par lesquels cette hypertrophie provoque la bradycardie.

Ce modèle reste hypothétique car il n'a été démontré par aucune étude. Le travail de LEGAZ ARRESE *et al.* (2006) [282] va d'ailleurs à l'encontre de cette théorie puisqu'ils ont suivi pendant trois ans 41 coureurs à pied de haut niveau (sprinters et endurants) et ont montré le développement d'une hypertrophie cardiaque avec augmentation du VES et du débit cardiaque, sans modification de la pression artérielle ni de la FC de repos dont la moyenne mesurée annuellement variait entre 54.6 ± 9.4 et 56.5 ± 10.3 batt.min⁻¹. Cependant, par rapport aux sujets de l'étude BRADY, les sportifs suivis présentaient des FC plus élevées, et étaient impliqués dans des entraînements différents.

3.7 Limites de l'étude BRADY

3.7.1 La difficulté de mesurer la FC de repos

La FC de repos fait l'objet de nombreuses recherches, car elle pourrait être considérée selon certains comme un facteur de risque cardiovasculaire [90, 153]. Cependant la définition de la FC de repos n'est pas clairement établie. En effet, comme le montre le tableau 3.1 page 68 il existe de nombreuses méthodes. De plus, la FC peut changer assez rapidement au cours de la journée ou dans certaines situations qui peuvent être vécues comme stressantes. Elle évolue enfin au cours de la saison chez les sportifs [55].

Les valeurs de FC de repos que nous avons rapportées sont celles relevées pendant une période d'entraînement sur l'ECG de repos effectué classiquement avant une consultation. L'objectif était de répondre à une question que peut alors se poser un médecin devant un ECG montrant une $FC < 50$ batt.min⁻¹ : « Est-ce que j'ai des raisons de penser que ce sportif est plus à risque d'anomalies ECG et de syncope ? ».

Etudes	Conditions de mesure
EMAUS <i>et al.</i> (2010) [134]	Assis, 2 dernières mesures sur 3, séparées de 1'
ANSELMINO <i>et al.</i> (2010) [13]	Après 5' de repos, assis, moyenne de 2 mesures
PALATINI <i>et al.</i> (2010) [401]	Moyenne de 6 palpations de 30", allongé, sur 2 visites séparées
ZHANG <i>et al.</i> (2010) [596]	Assis après 5' de repos, palpation sur 30"
PAUL <i>et al.</i> (2010) [407]	Repos 5', allongé, palpation 1 min, moyenne de 3 mesures, matin
SOLIMAN <i>et al.</i> (2010) [512]	10" ECG 12 dérivations, allongé après 5'
HSIA <i>et al.</i> (2009) [211]	Assis après un repos de 5', palpation radiale sur 30"
BENETOS <i>et al.</i> (1999) [28]	Après 5' à 7' de repos, allongé

TABLE 3.1: Illustration de l'hétérogénéité des méthodes utilisées pour mesurer la FC de repos.

3.7.2 Le choix des sujets

Comme nous l'avons précisé, le nombre de sujets inclus apparaît trop faible pour répondre aux questions relatives aux anomalies ECG relativement rares telle que la FA. Cependant, la repolarisation précoce, les blocs atrioventriculaires de bas degré, les blocs de branche droit incomplets, ainsi que les extrasystoles ont une prévalence habituelle relativement élevée chez les athlètes endurants. Nos groupes semblent donc de taille suffisante pour apporter des éléments de réponse concernant ces paramètres ECG.

Le nombre de sujet est également une limite importante de l'analyse concernant le type de syncope. Même si des études montrent que les sujets présentant un réaction cardio-inhibitrice durant un TIP reproduisent le même type de syncope dans la « vraie vie » [51, 39], un ou deux sujets en plus ou en moins par groupe pourraient faire significativement évoluer les conclusions. De plus, il est maintenant reconnu que le TIP ne permet pas d'identifier le type de syncope [532, 149].⁷ Cependant, le nombre de sujets semble suffisant pour valider les résultats de la positivité du TIP au sein des 3 groupes. En effet, la sensibilité et la spécificité du TIP pour identifier les sujets à risque de syncope sont aujourd'hui bien reconnues [532]. En fonction de l'utilisation ou non d'agents vasodilatateurs, un TIP à 60° est positif chez 87 à 92% des sujets sains ne présentant pas de syncopes [532]. A notre connaissance, la reproductibilité du TIP chez des sujets sains n'est pas connue. Cependant, des études ont montré que des TIP répétés chez des sujets souffrant de syncopes permettaient une réduction des TIP positifs chez ces sujets [111, 428]. Il semble donc y avoir une certaine habitude à cet examen qui modifie son résultat, ce qui limite l'estimation de sa reproductibilité.

Nos observations ne sont valables que pour de jeunes sportifs masculins asymptomatiques pratiquant une activité d'endurance de bon niveau, sans être excellents. En effet, des sujets avec un niveau d'entraînement plus élevés auraient peut-être présentés des résultats différents aux tests effectués. En outre, les athlètes seniors peuvent présenter des caractéristiques cardiovasculaires spécifiques [203, 564]. De plus, les adaptations suite à l'entraînement en endurance semblent moindre chez les femmes, que cela concerne l'hypertrophie cardiaque [210, 408], l'ECG [483] ou le système nerveux autonome [464]. Enfin, l'entraînement en « résistance » induit d'autres adaptations cardiovasculaires, notamment au niveau du remodelage cardiaque [501].

7. Il pourrait néanmoins avoir un rôle dans l'indication de la pose d'un stimulateur chez des sujets à risque de syncope [532].

L'inclusion de sujets non entraînés avec une bradycardie marquée nous aurait permis d'isoler l'effet de l'entraînement en endurance et celui de la bradycardie sur les paramètres cardiovasculaires mesurés. Cependant nous n'avons pu recruter qu'un seul sujet répondant à ces critères.

Enfin, nos sujets entraînés en endurance étaient cyclistes, coureurs à pied ou triathlètes. Cependant les contraintes hémodynamiques de ces activités ne sont pas strictement identiques [330]. En effet, pour un même niveau d'entraînement les paramètres échocardiographiques diffèrent entre ces trois disciplines [569, 209], avec notamment un volume d'éjection systolique supérieur chez les coureurs à pied par rapport aux cyclistes du fait notamment d'une pompe musculaire plus efficace pour le retour veineux [330]. Mais ces différences ne sont pas retrouvées par d'autres travaux [417, 139], et le nombre de cyclistes ou de coureurs à pied n'était pas différent au sein des sujets entraînés en endurance recrutés. De plus, les tests d'effort ont été réalisés sur tapis roulant ou sur vélo, afin d'obtenir la meilleure performance de chacun. Cependant les mesures de FC max et de $\dot{V}O_2$ max sont influencées par l'ergomètre utilisé. Chez des sujets entraînés, la FC max est en moyenne supérieure de 5% sur tapis par rapport au vélo [435], même si cette différence ne semble pas présente chez les triathlètes [329]. Concernant le $\dot{V}O_2$ max la plupart des études montrent que pour des coureurs à pied il est supérieur sur tapis roulant alors que pour des cyclistes il n'y a pas de différence [329]. Au total, il semble que la FC max des coureurs à pied a pu être légèrement surestimée par rapport à celle des cyclistes, et que les mesures de $\dot{V}O_2$ max n'ont pas été influencées par le fait d'utiliser deux ergomètres.

3.7.3 La difficulté de comparer bradycardes et non bradycardes

L'objectif de l'étude BRADY était d'isoler les effets de la bradycardie du sportif de ceux de l'entraînement, en comparant les paramètres cardiovasculaires de sportifs bradycardes avec des sportifs non bradycardes. Cependant au cours de cette étude il est apparu que plusieurs paramètres que nous utilisons dépendent de la FC à laquelle sont prises les mesures. Cela est notamment du à la relation non linéaire qui relie l'intervalle RR et la FC (chapitre 1.5 page 145), qui fait que la variabilité globale de la fréquence cardiaque [526, 336] et la sensibilité du baroréflexe cardiaque (ms.mmHG^{-1}) [350] dépendent de la FC.

Les indices échocardiographiques des fonctions diastolique et systolique dépendent également de la FC [209, 419, 427, 220, 57]. Par exemple, lorsque la FC augmente ou diminue, c'est principalement la durée de la diastole qui est modifiée, celle de la systole étant peu affectée. Par conséquent, le même cœur qui se contracte plus lentement se remplit plus, donc ses dimensions télé-diastoliques sont augmentées.

Cette influence de la FC de repos sur plusieurs paramètres cardiovasculaires limite donc les comparaisons entre sujets ayant des FC significativement différentes car il est actuellement difficile de faire abstraction de l'influence de la FC sur les autres paramètres.

3.7.4 Le choix du protocole du TIP

En 2004, la société européenne de cardiologie recommandait une inclinaison de 60° à 70° pour une durée comprise entre 20 et 45 min [46]. Un autre protocole, celui de Westminster,

recommande une inclinaison de 60° pendant 45 min [144]. Ces protocoles se basent sur le fait que le temps moyen de survenue des syncopes est de 24 min, 45 min représentant la durée moyenne plus deux écarts-types. Notre inclinaison de 80° pendant 45 minutes peut sembler un stress un peu élevé. Cependant, contrairement à la plupart des études nous n'utilisons pas de moyens pour potentialiser le test (décompression des membres inférieurs ou vasodilatateurs). En outre, une étude a démontré qu'il n'y a pas de différence de positivité entre une inclinaison à 60° et une autre à 80° pendant 45 min [572].

Néanmoins aujourd'hui le test de référence pour attester de la susceptibilité à l'hypotension combine l'orthostatisme passif avec l'administration de vasodilatateurs 20 à 30 min après le début du TIP (classiquement de l'isoprotérénol ou de la nitroglycérine) [572, 260, 218] ou une décompression des membres inférieurs par *Lower body negative pressure* [284, 542] après 5 à 10 min de TIP. Nous n'avons pas utilisé de potentialisation pharmacologique car les agents vasodilatateurs perturbent le SNA or nous souhaitons utiliser les mesures de VFC pendant le TIP. Enfin, au moment des inclusions, nous n'avons pas accès à un dispositif de type *Lower Body Negative Pressure*.

Troisième partie

Étude COSS

« Si nous avions une pilule qui procure les mêmes bénéfices que l'exercice,
de nombreux médecins devraient se mettre à chercher du travail ailleurs »

-

J. O'KEEFE et C. LAVIE, *Heart*, 2013 [387]

« Pour être bénéfique, la pratique régulière d'une activité physique
n'a pas besoin d'être basée sur des séances intenses, ni prolongées, ni journalières »

-

F. CARRÉ, *Ann Cardiol Angeiol*, 2002 [62]

« Notre objectif est de mourir jeune,
aussi tard que possible »

-

FJ STARE

propos rapportés par CP WEN *et al.*, *Lancet* 2012 [579]

Chapitre 1

Protocole de l'étude COSS

L'étude COSS avait pour objectif de caractériser les paramètres cardiaques et vasculaires de trois groupes d'hommes de 60 ans : (a) n'ayant jamais suivi un entraînement en endurance (b) ayant commencé un entraînement régulier en endurance avant 30 ans et (c) ayant commencé un entraînement régulier en endurance après 40 ans.

1.1 Sujets

Trente quatre hommes âgés entre 55 et 75 ans ont été inclus. Ils étaient non fumeurs et apparemment sains, sans facteurs de risque cardiovasculaire individuel (diabète, dyslipidémie ou hypertension). Les sujets sédentaires (SED, $n = 10$) ont pratiqué moins de 2h d'activité physique par semaine tout au long de leur vie et n'ont jamais suivi d'entraînement sportif en vue de préparer une compétition. Les sujets considérés comme entraînés en endurance pratiquaient au moins 5h d'endurance par semaine (course à pied et/ou vélo) depuis au moins 5 ans. Ces athlètes seniors ont été séparés en 2 groupes. Les E30 ($n = 13$, 4 coureurs à pied, 7 cyclistes et 2 mixtes) ont commencé leur entraînement dans cette activité avant l'âge de 30 ans alors que les E40 ($n = 11$, 4 coureurs à pieds, 4 cyclistes et 3 mixtes) ont commencé cet entraînement après 40 ans. Avant cela les E40 ont toujours pratiqué moins de 2h d'activité physique par semaine. Tous les athlètes n'ont pas ralenti leur entraînement durant les 6 derniers mois avant leur inclusion, et ils n'ont pas arrêté cet entraînement pendant des périodes supérieures ou égales à 1 an au cours de leur vie. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude qui a reçu l'accord du comité de protection des personnes de Rennes et dont le CHU Pontchaillou est promoteur.

1.2 Tests réalisés

1.2.1 Visite d'inclusion

Elle comprenait un interrogatoire pour évaluer les antécédents médico-chirurgicaux et les facteurs de risque individuels et familiaux ainsi qu'un examen clinique. Les paramètres morphologiques et la pression artérielle ont alors été mesurés et un ECG de repos 12 dérivations a été réalisé en decubitus dorsal (Cardiologic 15 v 3.2, Cardionics, Bruxelles). Les sujets correspondants aux critères de recrutement étaient intégrés dans l'étude à l'issue de cette visite.



FIGURE 1.1: Echocardiographie durant un effort sous maximal.

1.2.2 Mesure de la variabilité de la FC

Après une période de repos de 5 min dans une pièce calme, un enregistrement de l'ECG de repos pendant 5 min a été réalisé pour obtenir les données nécessaires aux calculs des indices de la VFC (TaskForce Monitor®3040i, CNSystem, Graz, Autriche). Un enregistrement ECG une voie à 1000 Hz a été utilisé. Il a été visuellement vérifié pour supprimer les artefacts et les extrasystoles, et a été analysé par le logiciel DELICE (LTSI, UMR 1099, Rennes) [126]. Pendant l'enregistrement, il était demandé aux sujets de respirer spontanément. La fréquence respiratoire était contrôlée visuellement et elle était comprise entre 12 et 17 cycles par minute (i.e. 0.20-0.28 Hz). Les indices classiques de la VFC dans le domaine spectral ont été analysés [148] : la VFC globale, celle de basse (BF) et de haute fréquence (HF), le rapport BF/HF et la variabilité de HF en valeur relative (HFun). Les valeurs de VFC ont été exprimées sous leurs formes brutes puis divisées par la moyenne de l'intervalle RR élevée au carré (iRR^2) sur cette période afin de limiter l'influence de la FC de repos [37, 69].

1.2.3 Échographie cardiaque de repos et d'effort

L'acquisition des images et leur interprétation ont été réalisées en accord avec les recommandations de la société européenne d'échocardiographie [499] en utilisant un Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvège). Les enregistrements réalisés étaient stockés sur une station de travail hors-ligne pour l'analyse (EchoPAC PC version 6.3.6, GE Vingmed Ultrasound AS). Cette analyse a été faite en aveugle.

Les indices classiques des dimensions cardiaques ont été mesurés et indexés à la surface corporelle. La fonction systolique du VG a été mesurée par la FE, l'onde S' et le strain longitudinal global [327]. La fonction diastolique du VG était mesurée avec les ondes E, A, E' et A', et avec les indices E/A et E/E'. Les indices des fonctions systolique et diastolique du VG utilisés sont détaillés en annexe 2.1 page 147. Le couplage ventriculo-artériel a été calculé avec le ratio de l'élastance artérielle (E_A) divisé par l'élastance du VG (E_{LV}) [94]. La post-charge qui s'exerce sur le VG a été estimée par la compliance artérielle totale (TAC) [454] et l'impédance valvulo-artérielle (Z_{va}) [45]. Les résistances périphériques totales ont également été calculées [454]. Les

indices vasculaires utilisés et les méthodes de calcul sont présentés en annexe 2.3 page 151 .

Ce protocole a été réalisé au repos en décubitus dorsal et lors d'un effort sur une table penchée à 60° équipée d'un ergomètre électromagnétique (figure 1.1, Ergoline GmbH, Bitz, Allemagne). L'effort réalisé était progressivement croissant avec des paliers de 30 W toutes les 3 minutes. La fréquence de pédalage était de 60 tours par minute. l'ECG était enregistré en continu et la pression artérielle était mesurée à chaque palier avec un tensiomètre automatique. Les données analysées étaient celles enregistrées pour une FC la plus proche possible de 110 batt.min⁻¹ [116].

1.2.4 Test d'effort maximal

Tous les sujets ont réalisé un test d'effort maximal sur bicyclette ergométrique (ERG 900, Jaeger, Hochberg, Allemagne) avec enregistrement en continu d'un ECG 12 dérivations (Cardio-Sys, Marquette-Hellige, Freiburg, Allemagne) et des échanges gazeux (Oxycon, Jaeger, Hochberg, Allemagne). La pression artérielle était mesurée à chaque palier avec un tensiomètre manuel. Le protocole de l'épreuve était conforme aux recommandations actuelles [575] : une charge initiale de 50 W pour les non entraînés et de 100 W pour les entraînés puis une incrémentation de 30 W à chaque palier de 2 min. Les critères d'atteinte de l'effort maximal étaient les mêmes que ceux utilisés dans l'étude BRADY [575].

1.3 Statistiques

Les valeurs ont été exprimées par leurs moyennes \pm l'écart-type. Un test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour vérifier la normalité de la répartition des variables. Seuls les paramètres de VFC ne suivaient pas une répartition normale.

Les comparaisons inter-groupes des caractéristiques des sujets et de leur entraînement, des dimensions cardiaques et les paramètres des efforts maximaux et sous-maximaux ont été réalisées en utilisant une ANOVA à une voie puis le test post-hoc de Tuckey en cas de différence significative. Les indices de VFC ont été comparés en utilisant le test de Kruskal-Wallis puis le test de Mann & Whitney en cas de différence significative.

Les indices des fonctions cardiaques et vasculaires enregistrés au repos et à l'effort ont été comparés avec une ANOVA à deux voies (3 groupes dans deux conditions) et un test post-hoc de Bonferroni en cas de différence significative. Les variations des indices des fonctions cardiaques et vasculaires entre le repos et l'effort sous-maximal ont été comparées en utilisant une ANOVA à une voie et le test post-hoc de Tuckey en cas de différence significative.

Les données qualitatives ont été comparées avec le test du Chi².

Le niveau de significativité retenu est $p < 0.05$. Toutes les comparaisons ont été réalisées avec le logiciel Statistica (v8, Systat Software, Chicago, USA).

Chapitre 2

Résultats de l'étude COSS

2.1 Caractéristiques des sujets

Ces données sont présentées sur le tableau 2.1 page 78. En accord avec les critères d'inclusion, l'âge auquel l'entraînement en endurance a débuté, de même que la durée de cet entraînement, diffèrent entre les deux groupes d'athlètes seniors. De plus, le volume d'entraînement hebdomadaire durant les 5 dernières années ne diffère pas entre E30 et E40. La puissance maximale atteinte lors du test d'effort était supérieure chez les E30 par rapport aux E40, mais les $\dot{V}O_2\text{max}$ n'étaient pas différents entre les athlètes seniors.

L'âge, la taille et le poids ne différaient pas entre athlètes et sédentaires, mais ces derniers présentaient un taux de masse grasse plus élevé. Par contre, les SED avaient une FC de repos plus rapide, un $\dot{V}O_2\text{max}$ plus faible, et ont développé une puissance maximale inférieure par rapport aux deux groupes d'entraînés.

Durant l'échocardiographie d'effort sous maximal, la FC et la pression artérielle ne différaient pas entre les trois groupes. La puissance absolue développée par les E30 était supérieure à celle des SED, mais la puissance relative¹ n'était pas différente entre les trois groupes.

2.2 Paramètres de la morphologie cardiaque au repos

Ces paramètres sont présentés dans le tableau 2.2 page 79. Aucune des mesures ne diffère entre E30 et E40. Par rapport aux SED, les deux groupes d'entraînés présentent des diamètres et des volumes indexés de VG plus élevés, associés à des volumes indexés des deux oreillettes plus importants également, et à une paroi postérieure télé-diastolique du VG plus épaisse. Le diamètre aortique, l'épaisseur du septum inter-ventriculaire, et la surface du VD ne diffèrent pas entre les 3 groupes.

	E40	vs.SED	SED	vs.E30	E30	vs.E40
Age et morphologie						
Age (ans)	63 ± 4		59 ± 3		62 ± 3	
Poids (kg)	71.2 ± 5.3		78.6 ± 12.3		71.2 ± 6.1	
Taille (cm)	172 ± 6		173 ± 5		172 ± 4	
IMC (kg.m ⁻²)	24.1 ± 1.7		26.1 ± 3.2		24.1 ± 2.1	
Masse grasse (%)	21.6 ± 1.9	***	31.1 ± 7.3	***	24.1 ± 2.1	
Paramètres hémodynamiques de repos						
FC moyenne (batt.min ⁻¹)	58 ± 5	*	70 ± 9	**	57 ± 10	
PAS (mmHg)	124 ± 9		123 ± 8		120 ± 12	
PAD (mmHg)	83 ± 7		79 ± 8		78 ± 9	
Paramètres de l'entraînement suivi						
Age de début (ans)	48 ± 7		-		22 ± 5	***
Volume (h.sem ⁻¹)	7 ± 2		-		7 ± 4	
Durée (ans)	18 ± 7		-		39 ± 4	***
Paramètres du test d'effort maximal						
FC max (batt.min ⁻¹)	166 ± 9		167 ± 14		167 ± 11	
$\dot{V}O_2$ max (l.min ⁻¹)	3.22 ± 0.35	***	2.55 ± 0.28	***	3.35 ± 0.46	
$\dot{V}O_2$ max (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	44.6 ± 4.3	***	33.0 ± 4.3	***	47.3 ± 7.1	
$\dot{V}O_2$ max (ml.min ⁻¹ .kgmm ⁻¹)	57.8 ± 5.6	**	48.0 ± 5.3	***	59.9 ± 8.4	
Puissance max (W)	230.5 ± 47.9	**	176.5 ± 20.8	***	268.1 ± 37.7	*
Paramètres de l'exercice sous-maximal pour l'échocardiographie d'effort						
FC (batt.min ⁻¹)	111 ± 3		111 ± 3		109 ± 3	
PAS (mmHg)	183 ± 31		183 ± 28		170 ± 16	
PAD (mmHg)	88 ± 12		87 ± 8		82 ± 12	
Puissance absolue (W)	117.3 ± 28.3		93.0 ± 26.3	**	131.5 ± 31.3	
Puissance relative (%)	52.8 ± 17.2		53.0 ± 15.4		49.3 ± 10.6	

IMC, indice de masse corporelle; PAS et PAD, pressions artérielles systolique et diastolique; kgmm, kilogrammes de masse maigre; la puissance relative est exprimée par rapport à la puissance max. Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.1: Caractéristiques anthropométriques des sujets, de l'entraînement suivi, et des efforts maximal et sous-maximal réalisés.

	E40	vs.SED	SED	vs.E30	E30	vs.E40
SC (m ²)	1.83 ± 0.09		1.92 ± 0.16		1.84 ± 0.09	
D TD aorte (mm)	32.9 ± 3.8		33.4 ± 3.5		32.5 ± 3.4	
Dimensions du VG						
D TD VG (mm)	50.9 ± 5.8		48.6 ± 2.8		52.5 ± 3.7	
D TD VG i (mm.m ⁻²)	27.7 ± 2.6	*	25.4 ± 2.6	**	28.6 ± 1.5	
D TS VG (mm)	32.5 ± 4.6	*	26.8 ± 5.4	***	34.6 ± 3.8	
D TS VG i (mm.m ⁻²)	17.7 ± 2.1	***	14.0 ± 2.9	***	18.9 ± 2.0	
V TD VG (ml)	124.0 ± 22.3	.06	101.0 ± 20.2	*	125.1 ± 23.4	
V TD VG i (ml.m ⁻²)	67.4 ± 10.3	**	52.4 ± 8.8	**	68.2 ± 12.5	
V TS VG (ml)	45.1 ± 10.9	*	32.8 ± 6.9	**	47.4 ± 12.2	
V TS VG i (ml.m ⁻²)	24.5 ± 5.3	**	17.0 ± 3.1	**	25.8 ± 6.7	
SIV TD (mm)	10.2 ± 1.2		9.4 ± 1.4		9.9 ± 1.6	
PP VG TD (mm)	9.2 ± 1.3	*	7.9 ± 1.5	*	9.6 ± 1.8	
Dimensions du VD						
S TD VD (cm ²)	21.3 ± 4.2		21.9 ± 4.7		22.1 ± 4.4	
S TS VD (cm ²)	11.8 ± 2.0		11.5 ± 1.8		11.8 ± 1.5	
Dimensions de l'OG						
V TD OG (ml)	56.9 ± 13.0	**	37.6 ± 9.3	*	50.4 ± 13.8	
V TD OG i (ml.m ⁻²)	30.7 ± 6.5	**	19.5 ± 4.4	*	27.6 ± 8.0	
Dimensions du l'OD						
V TD OD (ml)	52.8 ± 20.5	.08	38.1 ± 10.7	**	61.1 ± 12.4	
V TD OD i (ml.m ⁻²)	28.6 ± 10.5	*	19.9 ± 5.8	***	33.2 ± 6.0	

i, indexé à la surface corporelle; SC, surface corporelle; D, diamètre; S, surface; V et O, ventricule et oreillette G et D, gauche et droit(e); TD, télé-diastolique; TS, télé-systolique; SIV, septum inter-ventriculaire; PP, paroi postérieure. Valeurs exprimées en moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.2: Paramètres de la morphologie cardiaque mesurés au repos.

	E40	vs.SED	SED	vs.E30	E30	vs.E40
FC moyenne (batt.min ⁻¹)	58.1 ± 4.9	*	69.7 ± 9.3	**	56.8 ± 10.0	
Valeurs brutes						
VFC globale (ms ²)	233 ± 200		161 ± 149		354 ± 263	
BF (ms ²)	140 ± 136		110 ± 113		182 ± 149	
HF (ms ²)	76 ± 71		32 ± 35	*	102 ± 87	
HFun (%)	35.0 ± 7.7		25.5 ± 12.0	*	35.7 ± 9.8	
BF / HF	2.0 ± 0.7	*	4.1 ± 3.1	*	2.1 ± 1.4	
Valeurs normalisées par iRR ²						
VFC globale (ms ² .s ⁻²)	216 ± 195		236 ± 241		286 ± 211	
BF (ms ² .s ⁻²)	113 ± 122		170 ± 207		153 ± 134	
HF (ms ² .s ⁻²)	63 ± 57	p=.07	36 ± 41	*	84 ± 61	
HFun (%)	31.7 ± 3.9		31.8 ± 10.5		30.4 ± 7.1	
BF / HF	2.0 ± 1.1	*	6.5 ± 6.7	*	2.3 ± 2.7	

VFC, variabilité de la fréquence cardiaque; HF, variabilité de haute fréquence; BF, variabilité de basse fréquence; HFun = HF / (HF + BF) * 100.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.3: Indices spectraux de la VFC enregistrés pendant 5 min au repos.

	E40	vs.SED	SED	vs.E30	E30	vs.E40
Fonction systolique du VG						
FE (%) Repos	64.2 ± 4.2		67.1 ± 5.6		62.2 ± 4.3	
FE (%) Effort	70.7 ± 3.8		73.6 ± 4.3		71.9 ± 3.7	
Onde S' (cm.s ⁻¹) Repos	8.3 ± 1.2		8.9 ± 1.5		8.6 ± 2.0	
Onde S' (cm.s ⁻¹) Effort	11.8 ± 1.0		11.4 ± 1.3		12.7 ± 1.9	
Strain LG (%) Repos	- 20.4 ± 2.0		- 19.4 ± 2.1		- 19.8 ± 1.9	
Strain LG (%) Effort	- 23.9 ± 2.7		- 24.0 ± 2.8		- 24.3 ± 1.9	
Fonction diastolique du VG						
Onde E (cm.s ⁻¹) Repos	70.0 ± 20.0		69.2 ± 8.3		64.0 ± 11.0	
Onde E (cm.s ⁻¹) Effort	120.4 ± 19.1		116.3 ± 17.4		107.8 ± 15.2	
Onde A (cm.s ⁻¹) Repos	74.1 ± 22.8		74.6 ± 16.5		58.9 ± 16.7	
Onde A (cm.s ⁻¹) Effort	97.7 ± 14.6		112.3 ± 27.1		98.2 ± 21.9	
E/A Repos	1.01 ± 0.35		0.95 ± 0.17		1.14 ± 0.30	
E/A Effort	1.25 ± 0.12		1.03 ± 0.22		1.17 ± 0.29	
E/E' Repos	6.2 ± 1.5		7.2 ± 1.4		6.3 ± 1.3	
E/E' Effort	7.7 ± 2.0		7.9 ± 1.4		6.5 ± 1.5	
Onde E' (cm.s ⁻¹) Repos	11.5 ± 2.5		9.9 ± 1.9		10.5 ± 2.6	
Onde E' (cm.s ⁻¹) Effort	16.3 ± 4.0		15.0 ± 3.3		17.1 ± 2.5	
Onde A' (cm.s ⁻¹) Repos	11.1 ± 2.2		10.8 ± 1.9		10.5 ± 1.1	
Onde A' (cm.s ⁻¹) Effort	13.4 ± 2.0		14.5 ± 4.0		12.8 ± 1.4	

VG, ventricule gauche; FE, fraction d'éjection; Strain LG, strain longitudinal global.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.4: Indices des fonctions systolique et diastolique du VG au repos et à l'effort.

2.3 Indices des fonctions systolique et diastolique du VG au repos et à l'effort

Ces paramètres sont présentés dans le tableau 2.4 page 80 et expliqués en annexe 2.1 page 147. Aucun indice des fonctions systolique et diastolique du VG ne diffère entre les groupes. Cependant, malgré l'absence de significativité (p = 0.12), le rapport E/A au repos était < 1 chez 80% des SED (8/10) contre 45% des ET40 (5/11) et 38% des ET30 (5/13).² Les adaptations de ces paramètres entre le repos et l'effort sous-maximal n'étaient pas différentes entre les 3 groupes (mesures non présentées).

2.4 Indices du couplage ventriculo-artériel et de la fonction vasculaire au repos et à l'effort

Ces paramètres sont présentés dans le tableau 2.5 page 81 et expliqués en annexe 2.3 page 151. Au repos E_{LV} était plus basse et la compliance artérielle totale (TAC) était plus élevée chez les athlètes par rapport aux sédentaires. A l'effort, des différences apparaissent entre SED et E30. Chez les seniors sédentaires E_A et E_{LV} étaient plus élevées, la compliance artérielle totale était

1. Pourcentage de la puissance développée lors de l'effort sous-maximal pour l'échocardiographie par rapport à la puissance maximale développée lors du test d'effort.

2. Ce qui est le signe d'une dysfonction diastolique du VG. La définition et la signification du rapport E/A sont présentées en annexe 2.1 page 147.

	E40	vs.SED	SED	vs.E30	E30	vs.E40
Couplage ventriculo-artériel						
E_A (mmHg.ml ⁻¹) Repos	1.5 ± 0.3		1.7 ± 0.4		1.4 ± 0.3	
E_A (mmHg.ml ⁻¹) Effort	2.1 ± 0.3		2.4 ± 0.6	**	1.7 ± 0.5	
E_{LV} (mmHg.ml ⁻¹) Repos	2.6 ± 0.4	**	3.5 ± 0.8	***	2.4 ± 0.5	
E_{LV} (mmHg.ml ⁻¹) Effort	5.2 ± 1.5		6.8 ± 1.9	**	4.4 ± 1.5	
E_A / E_{LV} Repos	0.58 ± 0.14		0.50 ± 0.12		0.61 ± 0.11	
E_A / E_{LV} Effort	0.42 ± 0.10		0.37 ± 0.08		0.39 ± 0.07	
Fonction vasculaire						
TAC (ml.mmHg ⁻¹) Repos	1.95 ± 0.29	*	1.54 ± 0.35	*	1.89 ± 0.43	
TAC (ml.mmHg ⁻¹) Effort	0.91 ± 0.27		0.78 ± 0.25	*	1.17 ± 0.39	
Zva (mmHg.ml ⁻¹ .m ²) Repos	0.91 ± 0.18		1.02 ± 0.28		0.90 ± 0.19	
Zva (mmHg.ml ⁻¹ .m ²) Effort	1.32 ± 0.22		1.41 ± 0.33	*	1.06 ± 0.35	
TPR (mmHg.s.ml ⁻¹) Repos	1.30 ± 0.24		1.28 ± 0.32		1.26 ± 0.21	
TPR (mmHg.s.ml ⁻¹) Effort	0.82 ± 0.12		0.93 ± 0.19	**	0.67 ± 0.20	

E_A , élastance artérielle; E_{LV} , élastance télé-systolique du VG; TAC, compliance artérielle totale; Zva, impédance valvulo-artérielle; TPR, résistances périphériques totales.

Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.5: Indices du couplage ventriculo-artériel et de la fonction vasculaire au repos et à l'effort.

plus basse, l'impédance valvulo-artérielle (Zva) et les résistances périphériques totales (TPR) étaient plus élevées. La chute des TPR entre le repos et l'effort était supérieure chez les E30 (- 49 ± 13 %) par rapport aux SED (- 21 ± 28 %). Les adaptations des autres indices entre le repos et l'effort sous-maximal ne diffèrent pas entre les groupes.

2.5 Indices spectraux de la VFC (5 min au repos)

Ces paramètres sont présentés dans le tableau 2.3 page 79. La FC moyenne sur 5 minutes était plus basse chez les athlètes par rapport aux sédentaires. Les indices de la variabilité de haute fréquence (HF et HFun) étaient plus élevés chez E30 par rapport à SED. Le rapport BF/HF était inférieur chez E30 et E40 comparés aux sédentaires. Ces différences observées sur les valeurs brutes se retrouvent dans les valeurs normalisées par la FC, excepté pour la différence de HFun entre SED et E30.

Chapitre 3

Discussion de l'étude COSS

Cette étude visait à caractériser les paramètres cardiovasculaires au repos et à l'effort sous maximal de trois groupes d'hommes âgés de 60 ans : les SED n'ont jamais pratiqué plus de 2h d'activité physique au cours de leur vie, les E30 ont toujours suivi un entraînement régulier en endurance qu'ils ont commencé avant 30 ans, et les E40 suivent depuis au moins 5 ans un entraînement régulier en endurance qu'ils ont commencé après 40 ans. A notre connaissance, cette étude est la première à comparer au repos et à l'effort ces trois types de seniors.

Le principal résultat de cette étude est qu'initier un entraînement en endurance régulier à partir de 40 ans n'est pas trop tard pour présenter plus tard à 60 ans des indices de santé cardiovasculaire meilleurs. En effet le $\dot{V}O_2\text{max}$, la FC de repos et la balance autonome ne diffèrent pas entre E30 et E40, mais sont améliorés par rapport aux sédentaires.

En revanche, commencer un entraînement avant 30 ans semble pouvoir apporter des bénéfices vasculaires observés chez les E30 par rapport aux SED, mais pas chez les E40.

3.1 Des indices de santé cardiovasculaire similaires chez les deux groupes de sportifs

Le $\dot{V}O_2\text{max}$ est un facteur prédictif puissant de la mortalité toutes causes confondues [160, 363], qui diminue comme nous l'avons vu avec l'âge à partir de 30 ans quelque soit la pratique physique [197]. Le niveau de $\dot{V}O_2\text{max}$ atteint avant 30 ans est donc important. Cependant, notre étude montre qu'une augmentation du volume d'entraînement après 30 ans, et suivie sans interruption, permet d'atteindre à 60 ans des valeurs de $\dot{V}O_2\text{max}$ proches de celles des sportifs ayant commencé leur entraînement avant 30 ans.

Trois facteurs principaux semblent intervenir dans la perte du $\dot{V}O_2$ avec l'âge [196] : une chute de la masse musculaire, de la FC maximale, du VES, et donc du débit cardiaque. Les seniors entraînés étudiés ont un taux de masse grasse inférieur à celui des sédentaires, mais ils tendent à être moins lourds. La masse maigre ne diffère pas entre les groupes (56 ± 4 kg, 54 ± 6 kg, et 57 ± 5 kg, respectivement chez E40, SED et E30). Deuxièmement, la FC maximale ne diffère pas non plus entre les groupes. Concernant le troisième facteur, les indices morphologiques témoignent d'une hypertrophie cardiaque chez les deux groupes d'entraînés par rapport aux sédentaires, qui va dans le sens d'une augmentation du VES. Malgré une certaine tendance le VES mesuré au repos chez les SED (68 ± 16 ml) n'est pas significativement différent de celui des E30 (78 ± 14

ml, $p = 0.16$) ni des E40 (79 ± 15 ml, $p = 0.13$). Cette absence de différence est peut-être due à un manque de puissance statistique lié au faible nombre de sujets inclus.

Il aurait été également intéressant de mesurer la capacité d'extraction de l'oxygène par les muscles car elle influence le $\dot{V}O_2\text{max}$ et l'âge limite cette capacité d'extraction [146, 84]. Or des travaux suggèrent que l'entraînement au long cours pourrait améliorer ce paramètre [318, 24], qui est meilleur chez les athlètes seniors que chez leurs homologues sédentaires [65, 383, 147]. Cependant pour des durées d'entraînement relativement courtes (moins d'1 an) la plupart des études montrent que l'augmentation du $\dot{V}O_2\text{max}$ chez des sujets adultes ou âgés est principalement due à l'augmentation du débit cardiaque, la capacité d'extraction de l'oxygène par les muscles n'étant pas liée à l'augmentation du $\dot{V}O_2\text{max}$ [156, 340].

De nombreuses études montrent un lien entre une FC de repos élevée et le développement de pathologies cardiovasculaires [90, 153] comme la maladie coronaire ou l'insuffisance cardiaque [394]. Comme nous l'avons vu au cours de l'étude BRADY, la FC de repos plus basse chez les E40 et les E30 pourrait s'expliquer par le tonus vagal [92] et par l'hypertrophie cardiaque [77, 293, 236, 519] qui sont plus importants chez les entraînés. La prédominance du contrôle vagal sur le cœur est par ailleurs un bon indice de santé générale [405].

3.2 Des adaptations vasculaires surtout chez les sportifs au long cours

S'il est clair que l'entraînement en endurance peut modifier la morphologie et la fonction des artères, les mécanismes ne sont pas totalement compris. Les influences de la durée et du type d'entraînement ne sont pas bien identifiées [177]. Au repos, la compliance artérielle (TAC) était améliorée chez les E30 et les E40 par rapport aux SED, sans différence entre les deux groupes d'athlètes. Ces résultats sont en accord avec les travaux existants. En effet, comme nous l'avons vu, des études transversales montraient que l'entraînement au long cours améliorait la fonction vasculaire chez les seniors [449, 110, 433, 538, 186, 38]. De plus, les études longitudinales montraient également cet effet suite à des entraînements de quelques semaines à quelques mois [540, 110], même si cela ne concernait pas tous les sujets [176].

A notre connaissance, peu d'études ont mesuré les paramètres vasculaires des seniors à l'effort. Nos résultats montrent que tous les indices de la fonction vasculaire (TAC, Z_{va} , et TPR) sont améliorés à l'effort chez les sportifs au long cours par rapport à leurs homologues sédentaires, mais qu'un entraînement initié après 40 ans n'induit pas ces modifications. De plus, l'élastance artérielle (E_A , qui représente la post-charge exercée sur le ventricule [72]) était plus basse uniquement chez les E30 par rapport aux SED, ce qui va dans le sens d'une meilleure compliance artérielle chez les sportifs au long cours [395]. Enfin, la chute des résistances périphériques totales entre le repos et l'effort, qui était supérieure chez les E30 par rapport aux SED, renforce cette conclusion. Ce résultat est important car la fonction vasculaire est un puissant facteur prédictif de développement de pathologies cardiovasculaires, indépendamment des autres facteurs de risque [422]. Cette différence d'adaptation entre E30 et E40 renvoie aux études montrant un effet dose-réponse entre les adaptations vasculaires et le volume d'entraînement [176, 597].

3.3 Pas d'effets de l'entraînement sur la fonction systolique du VG

Les indices de la fonction systolique du VG n'étaient pas différents entre les trois groupes, au repos comme à l'effort sous maximal. Ce résultat est en accord avec des travaux précédents [298, 372, 16, 116], mais certaines études ont montré une amélioration de la fonction systolique à l'effort chez des seniors sportifs [43, 525, 128, 515, 476]. Tout d'abord, SEALS *et al.* (1994) [476] rapportent un faisceau d'indice suggérant une amélioration de la fonction systolique du VG, mais à l'effort maximal. En outre, dans une étude autre transversale, BOUVIER *et al.* (2001) [43] ont rapporté une FEVG à l'effort supérieure chez des seniors entraînés par rapport à leurs homologues sédentaires. Cela est peut être dû au fait que les sujets du groupe E30 n'ont jamais concouru à un niveau très élevé dans leur discipline, alors que BOUVIER *et al.* précisent que leurs sportifs (8 coureurs d'orientation et 2 coureurs à pied) ont toujours fait partie de l'élite des pratiquants dans leurs catégories d'âge depuis l'âge de 15-25 ans. L'intensité et le volume de l'entraînement pratiqué ont donc peut-être été plus importants dans cette étude. Cela est confirmé par le $\dot{V}O_2\text{max}$ très élevé des sujets inclus par BOUVIER *et al.*, qui était en moyenne de $41 \pm 7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ à 73 ± 3 ans [70-80]. En considérant que la chute de 1 à 4.6% par an [197], le $\dot{V}O_2\text{max}$ des sujets E30 passerait en 10 ans de $47.3 \pm 7.1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ à des valeurs comprises entre 42.8 et $29.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cela tend à confirmer que nos sujets sont moins entraînés, et suggère qu'un entraînement de très grande intensité suivi pendant de nombreuses années est nécessaire pour observer des effets sur la fonction systolique des seniors.

Deuxièmement, trois études longitudinales ont mis en évidence une différence de FEVG après un entraînement en endurance de 6 mois à 1 an chez des seniors auparavant sédentaires [525, 128, 515]. Selon nous, deux raisons peuvent expliquer cette divergence de résultat. Tout d'abord la méthode de mesure de la fonction systolique utilisée par ces études n'était pas l'échographie cardiaque puisque la technique n'existait pas. En outre, cette différence était retrouvée uniquement au pic de l'effort à la fin d'un test d'effort progressivement maximal. Cependant, pour notre travail nous avons choisi d'utiliser une intensité d'effort sous-maximale. Des travaux précédents ont rapporté des mesures à l'effort maximal [444], mais elles sont très difficiles à acquérir. De plus, les indices des fonctions cardiaques dépendent de la FC [427], ce qui aurait pu limiter l'interprétation des mesures à l'effort maximal. Nous avons donc décidé de réaliser les mesures lorsque la FC était proche de $110 \text{ batt}\cdot\text{min}^{-1}$, protocole qui avait déjà été validé par notre équipe [116, 471].

3.4 Des effets possibles sur la fonction diastolique du VG

Globalement, nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration de la fonction diastolique du VG au sein du groupe des sujets entraînés, quelque que soit l'âge du début de pratique, par rapport aux sujets sédentaires. Ce résultat est en contradiction avec des travaux montrant une amélioration de la compliance du VG chez des seniors ayant suivi un entraînement au long cours par rapport à leurs homologues sédentaires [419, 16, 43, 150]. Cependant, ce résultat n'est pas retrouvé par tous [547]. De plus, les études ayant mis en place un entraînement d'1 an chez des seniors ne montraient pas d'amélioration de la fonction diastolique du VG [156, 17].

Néanmoins, deux éléments dans nos résultats sont en faveur d'une meilleure fonction diastolique du VG chez les E30 et les E40 au repos, et chez les E30 à l'effort. Tout d'abord, le rapport E/A est <1 ¹ chez 80% des SED contre seulement 45 et 38% des ET40 et ET30 ($p = 0.12$). Deuxièmement, l'élastance télé-systolique du VG (E_{LV}) était plus élevée au repos chez les SED par rapport aux deux groupes d'entraînés. Chez des seniors avec une fonction systolique normale, l'augmentation de E_{LV} est due à l'augmentation de la rigidité du VG avec l'âge [72]. Le ralentissement de la rigidification du VG grâce à l'entraînement en endurance pourrait être plus important chez les E30 par rapport aux E40, car lors de l'effort E_{LV} est plus élevée chez les SED uniquement par rapport aux E30.

3.5 Limites de l'étude COSS

3.5.1 Une étude exploratoire qui appelle d'autres recherches

Notre étude a inclus un nombre relativement faible de sujets, et les protocoles transversaux sont moins robustes que les études longitudinales. D'autres travaux sont donc nécessaires pour préciser ces résultats, et pour étudier plus en détail chez les seniors l'influence de l'âge auquel l'entraînement est initié de même que les caractéristiques de l'entraînement sur les paramètres cardiovasculaires [292]. HUANG *et al.* (2015) [213] ont notamment montré que la relation entre l'augmentation du $\dot{V}O_2\text{max}$ et la dose d'entraînement chez les seniors n'est pas linéaire. Il existerait donc une dose d'entraînement optimale, en dessous et au-dessus de laquelle le $\dot{V}O_2\text{max}$ augmente moins.² Cette relation non linéaire est-elle également vraie pour les adaptations des fonctions cardiaques et vasculaires ? Cet entraînement est-il optimal pour améliorer ces fonctions ? Est-il optimal pour des sujets commençant plus jeunes un entraînement ?

De plus, nous n'avons étudié que des hommes mais il est possible que ces résultats ne soient pas les mêmes chez les femmes. En effet, les adaptations cardiaques [515] et vasculaires [539, 38] suite à un entraînement en endurance sont différentes entre hommes et femmes.

3.5.2 Des mesures vasculaires plus directes

Le couplage ventriculo-artériel permet de calculer des indices fiables des fonctions vasculaires, mais il serait également intéressant de réaliser des mesures spécifiques aux vaisseaux, comme le calcul du rapport intima-média ou encore de la vitesse de l'onde de pouls [212]. De plus, une mesure du tonus autonome exercé sur les vaisseaux pourrait apporter des résultats intéressants pour évaluer les effets vasculaires de l'entraînement [349].

3.5.3 Une analyse plus profonde des paramètres échographiques

Nous avons souhaité pour l'étude COSS utiliser les indices cliniquement validés pour mesurer les fonctions du VG, limitant notamment l'usage du strain au strain longitudinal global [143, 594, 61]. Cependant l'évaluation des strains circonférentiel et radial [286], de la torsion [379, 281],

1. Ce qui est le signe d'une dysfonction diastolique du VG due à l'âge.

2. Ainsi, chez des sujets âgés en moyenne de 67 ± 5 ans l'entraînement idéal pour améliorer le $\dot{V}O_2\text{max}$ est de solliciter 70% de la FC de réserve pendant 30 à 40 min par jour 3 à 4 jours par semaine sur 30 à 40 semaines.

de même que le calcul des taux de déformations systolique et diastolique [312, 98] seraient très intéressants. Il apparaît également important d'étudier les paramètres du VD [101, 268] et des oreillettes [102] dans les 3 groupes recrutés.

Quatrième partie

Étude FACEFI

« Si vous pouvez courir un marathon,
vous êtes immunisé contre les maladies coronaires »

-

Tom BASSLER, *Ann N Y Acad Sci*, 1977 [23]

« En 1984, le célèbre coureur Jim FIXX meurt
d'un infarctus du myocarde au cours d'un entraînement
et le mythe BASSLER explose »

-

David CANNOM, *J Am Coll Cardiol*, 2014 [392]

« Si nous pouvions donner à chaque personne
la bonne quantité de nourriture et d'exercice,
ni pas assez, ni trop,
nous aurions trouvé le moyen le plus sûr de les garder en bonne santé »

-

Hippocrate

cité par J. O'KEEFE, *Heart*, 2013 [387]



Chapitre 1

Protocoles de l'étude FACEFI

L'objectif de l'étude FACEFI était d'évaluer par échocardiographie les conséquences cardiaques d'efforts longs et intenses dans trois populations : les membres du pôle France de canoë-kayak de Cesson-Sévigné pendant un bloc de 3 semaines d'entraînement « de fond », les élèves des Ecoles de Saint-Cyr Coëtquidan pendant un « stage d'aguerrissement de 24h », et les membres des Commandos de la Marine Nationale pendant un stage de 4 jours finalisé par une marche forcée de 20 km. Seulement une partie des résultats obtenus chez les Commandos de Marine (10 sujets sur 14) a été analysée pour ce manuscrit. Les données issues des élèves de Saint-Cyr et des membres du pôle France de canoë-kayak sont en cours d'analyse.

L'examen commun à ces trois études était l'échocardiographie, réalisée selon la même méthode que pour l'étude COSS. Excepté pour les trois échographies d'effort réalisées chez les kayakistes avec un Vivid 7 (GE Vingmend Ultrasound AS, Horten, Norvège), toutes les autres ont été réalisées avec un Vivid q (GE Vingmend Ultrasound AS, Horten, Norvège). Les enregistrements ont ensuite été stockés sur une station de travail hors-ligne pour l'analyse (EchoPAC PC version 6.3.6, GE Vingmend Ultrasound AS). Dans chaque protocole, les acquisitions ont été réalisées par le même expérimentateur avant et après l'effort étudié.

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé pour participer à chacune de ces études qui ont reçu l'accord du comité de protection des personnes de Rennes et dont le CHU Pontchaillou est promoteur.

	J0	J1 soir	J2 matin	J6 ou J7	J13 ou J14	J20 ou J21
Variabilité de la FC	X	X	X	X	X	X
Echocardiographie de Repos	X	X	X	X	X	X
Echocardiographie d'Effort sous maximal	X				X	X

TABLE 1.1: Examens réalisés chez les membres du pôle France de canoë-kayak.

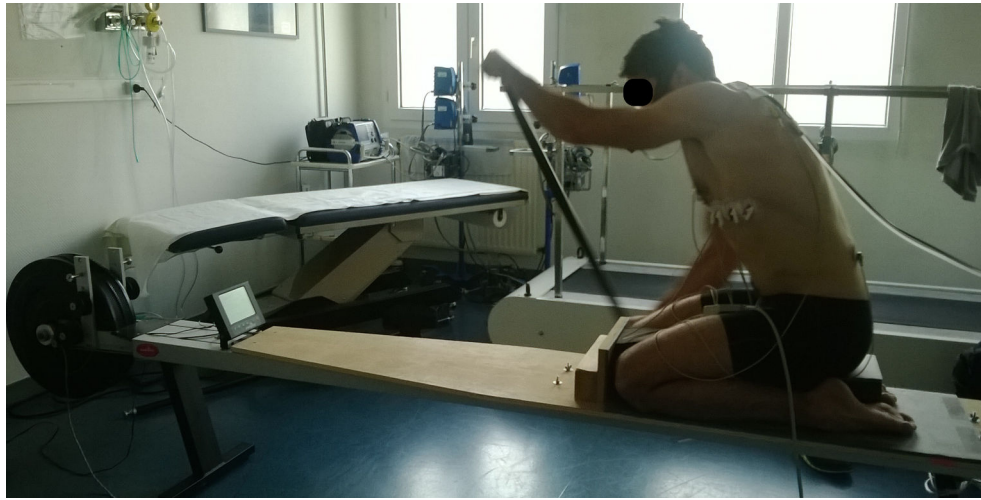


FIGURE 1.1: Réalisation d'un test d'effort maximal par un céiste multiple médaillé d'or aux championnats du monde en C1.

1.1 Suivi cardiaque pendant 3 semaines d'entraînement en pôle France de canoë-kayak

Les membres du pôle France de canoë-kayak de Cesson-Sévigné s'entraînent par blocs intenses de 3 semaines séparés d'une semaine de repos. Nous avons suivi 7 sportifs pendant un bloc d'entraînement « de fond » visant principalement à développer les capacités d'endurance. Pendant cette période, les sportifs ont suivi un programme d'entraînement individualisé comprenant 1 à 3 séance(s) quotidienne(s) dans des activités différentes : canoë ou kayak, musculation, VTT ou encore course à pied.

La veille du début du stage (J0), chaque sportif a bénéficié d'un examen clinique comprenant un interrogatoire réalisé par un médecin pour évaluer les facteurs de risques cardiovasculaires. Un enregistrement ECG de repos (Cardiologic 15 v 3.2, Cardionics, Bruxelles) et un test d'effort maximal ont également été réalisés. Le test d'effort a été effectué sur un rameur (Concept 2, Incept, France) permettant de reproduire le geste réalisé en kayak ou en canoë (cf. figure 1.1 page 91). En accord avec les protocoles réalisés à l'INSEP, le test débutait par 3 paliers de 1 min à 10, 11 et 11.5 km.h⁻¹ puis continuait par des paliers de 2 min avec une incrémentation de 0.5 km.h⁻¹. Un enregistrement en continu d'un ECG 12 dérivation (CardioSys, Marquette-Hellige, Freiburg, Allemagne) et des échanges gazeux (Oxycon, Jaeger, Hochberg, Allemagne) a été réalisé pendant le test d'effort. La cadence était notée à chaque palier. Les critères d'atteinte de l'effort maximal étaient les mêmes que ceux utilisés dans les études BRADY et COSS [575].

Les différents examens effectués pendant les 3 semaines sont présentés dans le tableau 1.1 page 90. Les mesures ont été réalisées la veille du premier jour (J0), le soir du premier jour (J1, post 1 jour d'entraînement), le matin du deuxième jour avant le début de l'entraînement (J2, post 1 jour et 1 nuit) et à la fin de chacune des 3 semaines. En fonction du programme de chaque sportif, les mesures faites à la fin de chaque semaine étaient réalisées le samedi ou le dimanche. Seuls 3 sujets ont pu être inclus pour les mesures à la fin de la troisième semaine (J20 ou J21).

Pour la VFC, après une période de repos en position allongée pendant 5 min, un enregistrement



FIGURE 1.2: Réalisation des vectocardiogrammes post-stage chez les élèves des Écoles de Saint-Cyr.



FIGURE 1.3: Réalisation des échocardiographies post-stage chez les élèves des Écoles de Saint-Cyr.

était réalisé avec le TaskForce Monitor®3040i (CNSystem, Graz, Autriche) [173, 172, 174] durant 5 min en position allongée puis 5 min en position debout. La méthodologie utilisée pour calculer les paramètres de variabilité spectrale a été la même que celle de l'étude COSS.

1.2 Conséquences cardiaques d'un « stage d'aguerrissement » chez des élèves des Écoles de Saint-Cyr

Les sujets inclus dans cette étude étaient des élèves de deuxième année des Écoles de Saint-Cyr Coëtquidan, qui forment les futurs officiers de l'Armée de Terre. Ils étaient âgés de 21 à 23 ans et suivaient, depuis 1 an et demi, 2 à 3 séances de préparation physique hebdomadaire de 2h chacune dans différentes activités comme la natation, la course à pied, les sports collectifs, l'équitation, l'escalade ou encore la musculation. L'objectif de ces séances est le développement de la force et de l'endurance. Chaque année ils réalisent tous le test de Cooper de 12 min. Sur cette base, la participation à l'étude a été proposée aux meilleurs élèves de la promotion. Les 37 sujets inclus ont réalisé 3285 ± 191 m à ce test, ce qui correspond à un $\dot{V}O_2\text{max}$ estimé à $62.1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ en moyenne.

La veille du stage chaque élève a bénéficié d'un examen clinique avec un interrogatoire réalisé par un médecin pour évaluer les facteurs de risques cardiovasculaires. La pression artérielle et le poids de chaque sujet ont été contrôlés avant et après le stage. Une échocardiographie de repos et un vectocardiogramme en position allongée sur le dos durant 5 min après 5 min de calme (Cardiologic 15 v 3.2, Cardionics, Bruxelles) ont été réalisés chez chaque sujet la veille et à l'arrivée du « stage d'aguerrissement » de 24h effectué à la base des Commandos de Marine de Lorient (figures 1.2 et 1.3 page 92). Durant ce stage, les élèves ont enchaîné différents exercices militaires et parcours commandos en extérieur. Ils n'ont eu que quelques heures de sommeil, passées également à l'extérieur. Les 37 élèves ont été inclus à deux moments différents : 19 en janvier 2014 et 18 en avril 2015. Ces données ne seront pas présentées car elles sont en cours d'analyse.



FIGURE 1.4: Réalisation de la « marche de 20 » le quatrième jour du stage commando.



FIGURE 1.5: Réalisation des échocardiographies à l'arrivée de la « marche de 20 ».

1.3 Conséquences cardiaques d'un « stage Commando » dans la Marine

Au sein des différents corps de l'Armée Française, les stages des Commandos de Marine sont réputés pour être physiquement parmi les plus difficiles, et au sein de ces stages la « marche de 20 » fait partie des épreuves les plus dures physiquement. Les 20 km sont réalisés en tenue militaire, avec un sac à dos de 17 kg et une arme de 3 kg. Les temps de course vont en général de 2h à 2h30. Cette marche a lieu au début du quatrième jour d'un stage commando comprenant plusieurs parcours d'obstacles chronométrés spécifiques, des marches/courses de plusieurs distances (celle de 20 km est la plus longue) et des épreuves théoriques. Ce stage, s'il est suivi avec succès (toutes les épreuves sont notées), permet d'accéder à la fonction de « chef de groupe » qui est chargé de diriger en opération un élément de 12 commandos. Environ 24 commandos suivent ce stage tous les ans, le taux d'échec moyen étant de 8%.

La veille du début du stage, tous les participants ont bénéficié d'un entretien et d'un examen médical pour évaluer les facteurs de risques cardiovasculaires. Le poids et la taille ont été contrôlés et un enregistrement ECG de repos a été réalisé. Une échocardiographie de repos a été réalisée la veille du stage et dans les 30 min après l'arrivée des sujets suite à la marche de 20 km. La pression artérielle a été à nouveau contrôlée également.

Pour des raisons logistiques, seuls 5 sujets ont été inclus en janvier 2014 et 8 en janvier 2015. Les données de 10 sujets ont été analysées avec le logiciel Statistica v8 (Systat Software, Chicago, IL, USA). Le seuil de significativité a été défini à 0.05. Les données ont été exprimées avec leurs moyennes \pm écart-types. Les comparaisons entre les valeurs mesurées au repos avant le stage et celles obtenues à l'arrivée de la marche de 20 ont été effectuées avec le test de Wilcoxon.

Chapitre 2

Résultats préliminaires de l'étude FACEFI chez les Commandos

Aucun sujet ne présente de facteur de risque cardiovasculaire ni d'anomalie sur l'ECG et l'échocardiographie de repos réalisés avant le stage. En moyenne les 10 sujets analysés sont âgés de 27.2 ± 3.8 ans, pour une taille de 180.5 ± 7.0 cm et un poids de 79.9 ± 6.8 kg (avant le début du stage).¹ La durée moyenne de la « marche de 20 » est de 136.1 ± 11.7 min [118 - 155]. Les échographies ont été réalisées en moyenne 18.1 ± 4.6 min [12-26] après l'arrivée de chaque sujet. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.1 page 95.

La FC est plus élevée à l'arrivée de la marche de 20 km. La pression artérielle et les dimensions cardiaques ne varient pas entre les deux mesures. Le volume télé-systolique du VG tend cependant à être supérieur après l'effort.

Les indices de la fonction systolique du VG ne sont pas modifiés, même si le strain longitudinal global tend à être plus élevé après l'épreuve. Concernant la fonction systolique du VD, le TAPSE, l'onde S' et le strain de la paroi libre ne varient pas, alors que la FAC est plus faible à l'arrivée. Les fonctions de réservoir et de conduction de l'OG sont plus élevées à l'arrivée de la marche. La fonction de contraction de l'OG est inchangée. Les indices de la fonction diastolique du VG ne sont pas globalement modifiés entre les deux mesures, sauf l'onde A qui augmente, ce qui modifie le rapport E/A qui tend à être plus bas. Trois sujets ont un rapport $E/A \leq 1.1$, pour tous les autres il est ≥ 1.5 à l'arrivée de la marche.

1. Pour des raisons logistiques, il n'a pas été possible de peser les sujets à l'arrivée.

	Avant	p	Après
Paramètres hémodynamiques			
FC (batt.min ⁻¹)	62.6 ± 9.7	**	84.0 ± 8.5
PAS (mmHg)	117.0 ± 6.8		115.5 ± 7.3
PAD (mmHg)	74.5 ± 7.3		72.5 ± 7.6
Dimensions cardiaques			
D TD VG (mm)	53.5 ± 2.6		53.7 ± 2.6
D TS VG (mm)	33.4 ± 4.1		33.4 ± 2.6
V TD VG (ml)	138.5 ± 18.3		142.7 ± 16.7
V TS VG (ml)	47.6 ± 7.3	0.11	53.0 ± 9.6
d TD SIV (mm)	8.0 ± 0.9		7.8 ± 1.8
d TD PP VG (mm)	7.5 ± 1.5		7.2 ± 1.1
S TD VD (cm ²)	25.4 ± 4.1		24.2 ± 3.4
S TS VD (cm ²)	12.2 ± 2.2		13.1 ± 2.7
S OG (cm ²)	19.0 ± 2.9		17.9 ± 3.7
V OG (ml)	56.1 ± 16.5		55.3 ± 16.3
S OD (cm ²)	19.6 ± 3.7		18.2 ± 3.7
V OD (ml)	58.9 ± 14.3		54.0 ± 12.0
Fonction systolique du VG			
FEVG (%)	65.6 ± 3.1		62.8 ± 4.9
Strain L Global (%)	- 19.4 ± 1.2	0.13	- 20.7 ± 2.2
Dispersion temporelle L Globale (ms)	23.3 ± 6.5		24.4 ± 3.8
Fonction systolique du VD			
TAPSE (mm)	25.5 ± 4.1		26.7 ± 4.6
FAC (%)	51.9 ± 5.7	*	46.0 ± 5.3
Onde S' (cm.s ⁻¹)	14.2 ± 2.2		13.8 ± 2.0
Strain VD (%)	- 24.9 ± 3.8		- 26.0 ± 5.0
Fonctions de l'OG			
Strain OG - Réservoir (%)	35.7 ± 4.1	*	45.2 ± 12.0
Strain OG - Conduction (%)	24.6 ± 3.3	*	33.1 ± 9.8
Strain OG - Contraction (%)	11.1 ± 2.3		12.1 ± 4.2
Fonction diastolique du VG			
Onde E (cm.s ⁻¹)	80.9 ± 23.0		84.3 ± 20.4
TDE (ms)	182.4 ± 46.6		175.6 ± 40.6
Onde A (cm.s ⁻¹)	43.5 ± 7.7	*	56.6 ± 16.5
E/A	1.89 ± 0.48	0.11	1.59 ± 0.58
E/E'	5.18 ± 1.18		5.04 ± 0.44
E' (cm.s ⁻¹)	16.6 ± 3.3		16.7 ± 3.7
A' (cm.s ⁻¹)	7.7 ± 1.6		8.6 ± 0.9

FC, fréquence cardiaque; PAS et PAD pressions artérielles systolique et diastolique; D, diamètre; d, dimension; TD, télé-diastolique; TS, télé-systolique; V, ventricule; O, oreillette; G, gauche; D, droit(e); L, longitudinal; Valeurs exprimées avec leurs moyennes ± écarts-types; *, < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

TABLE 2.1: Résultats de l'échocardiographie de repos avant le stage et à l'arrivée de la marche forcée.

Chapitre 3

Discussion préliminaire de l'étude FACEFI

L'objectif de ce protocole était d'évaluer les conséquences échocardiographiques d'un stage commando de 4 jours dans la Marine Nationale, finalisé par une marche de 20 km en portant une charge de 20 kg. Seuls 10 sujets ont été inclus dans cette analyse préliminaire qui montre que les paramètres cardiaques analysés ne sont pas altérés par les efforts réalisés.

3.1 Pas de modification de la fonction systolique du VG

Aucun indice de la fonction systolique du VG n'était altéré à l'arrivée de la marche forcée. Le strain longitudinal tendait même à être augmenté, principalement par l'augmentation significative du strain enregistré sur la coupe en 3 cavités ($-19.6 \pm 1.0 \%$ vs. $-21.2 \pm 1.5 \%$, $p = 0.02$).

Une première explication possible est la durée relativement courte de l'épreuve. En effet, si pour les efforts supérieurs à 10h la plupart des études ont montré une altération de la fonction systolique du VG [121, 489, 431, 584], des études portant sur des efforts inférieurs à 4h, ce qui est le cas de notre travail, n'ont pas retrouvé cette diminution [191, 414, 562, 168, 568, 307, 316]. Le fait de réaliser cette marche après 3 jours et 3 nuits physiquement et mentalement éprouvants ne semble pas avoir eu de conséquences.

Deuxièmement, les sujets participant au stage sont très entraînés et habitués à cette « marche de 20 » qui fait partie des épreuves classiquement réalisées chez les Commandos de la Marine. Des études ont montré qu'un niveau d'entraînement élevé pouvait avoir un effet « protecteur » face à la fatigue cardiaque [325, 361].

Enfin, les efforts réalisés durant ce stage Commando contiennent une part d'activité de résistance non négligeable, caractérisée durant la course par la charge de 20 kg à porter. Cela peut limiter la vitesse de course et donc diminuer les contraintes exercées sur le cœur. En effet, de nombreux sujets ont été victimes de crampes musculaires au cours de la marche. Le système cardio-respiratoire n'était donc pas la principale limite à la réalisation de l'effort, contrairement aux marathons ou aux triathlons. L'absence de chute de la pression artérielle à l'arrivée, contrairement à d'autres études [487, 361, 362, 584, 317], va également dans ce sens.

3.2 Des résultats contradictoires pour le VD

Parmi les indices de la fonction systolique du VD, seule la FAC a été réduite à l'arrivée alors que les autres indices n'ont pas été altérés. Les valeurs moyennes du TAPSE et du strain de la paroi libre sont meilleures à l'arrivée, sans différence significative.

Il est possible que la fonction systolique du VD soit altérée suite à cette marche de 20 km, sans altération fonctionnelle du VG. En effet, des travaux ont rapporté une chute des indices du strain du VD à l'arrivée d'un marathon [361, 362, 249], d'autres suite à des efforts relativement longs (de 3 à 11h) sans chute associée de la fonction systolique du VG [132, 261, 548].

Cependant, la FAC n'est pas utilisée pour mesurer la fonction du VD dans la majorité des centres en pratique quotidienne, contrairement au TAPSE ou à la vitesse de l'onde S'. En effet, la délimitation de la surface du VD est soumise à une grande variabilité.

Par conséquent, les données de la fonction systolique du VD après la marche forcée n'étant pas concordantes, il n'est pas possible de conclure sur ce point.

3.3 Pas de modification de la fonction diastolique du VG

Concernant la fonction diastolique du VG, la vitesse de l'onde A était plus importante à l'arrivée de la marche qu'avant le stage, ce qui tend à diminuer le rapport E/A puisque la vitesse de l'onde E n'a pas été modifiée. Cependant, cela semble surtout dû à l'augmentation de la FC entre les deux mesures, ce qui diminue mécaniquement le rapport E/A [467]. De fait, le rapport E/E' n'était pas modifié et il est considéré par certains comme un indice plus pertinent de la fonction diastolique que E/A [249, 195]. En outre, le strain de l'OG est augmenté, ce qui confirme la non altération de la fonction diastolique du VG.

La diminution du rapport E/A peut aussi être due à une baisse de la volémie [2], mais cela ne semble pas le cas ici. En effet, les dimensions cardiaques [577] et le rapport E/E' n'étaient pas modifiés. De plus, le volume télé-systolique du VG tendait à être supérieur à l'arrivée, sans chute de la fonction systolique du VG. En outre, le stage étant réalisé en janvier en Bretagne, les pertes d'eau dues à la thermorégulation ont dû être modestes [249]. Les sujets étaient également en mesure de s'hydrater sans restriction pendant le stage et l'épreuve. Après un triathlon Ironman, *WHYTE et al.* (2000) [584] n'ont pas montré de chute de volémie induite par cet effort pourtant plus long que la marche réalisée ici.¹

3.4 Limites potentielles des protocoles de l'étude FACEFI

Une première limite est la capacité de quantifier la contrainte cardiovasculaire induite par les efforts étudiés, notamment chez les militaires. L'utilisation d'un cardiofréquencemètre pendant les entraînements en canoë-kayak et durant les stages militaires aurait apporté des informations intéressantes de ce point de vue.

1. Des études montrent même une augmentation de la volémie. Par exemple suite à 230 km de vélo réalisés par des cyclistes amateurs (34 ± 8 ans) des auteurs rapportent une augmentation du volume plasmatique 10.3%, qui serait la cause de l'augmentation des NT-proBNP [367].

De plus, deux facteurs confondants peuvent limiter l'interprétation des résultats échocardiographiques en cas de différence significative entre les mesures faites avant et après l'effort : l'influence potentielle des changements de volémie et la reproductibilité des mesures.

3.4.1 L'influence de la variation de la volémie

La volémie est le volume de sang dans l'organisme, qui peut être réduit à cause de la transpiration ou augmenté par l'hydratation importante. La volémie influence les indices échocardiographiques des fonctions cardiaques [362] et peut donc modifier « artificiellement » ces indices.

Des indicateurs permettent cependant de supposer que la chute de la volémie n'a pas eu de conséquences hémodynamiques, comme E/E' [590, 357] ou les dimensions des cavités cardiaques. Cependant, une chute de ces indicateurs peut être due à une chute des fonctions cardiaques comme à une chute de la volémie. Cette limite est vraie dans l'autre sens car des études ont rapporté une volémie augmentée à l'arrivée d'épreuves en endurance longues et intenses [366, 141, 217, 365], ce qui peut également modifier les indices utilisés.

Toutefois, certaines mesures sont considérées moins sensibles que d'autres aux changements de volémie, notamment le doppler tissulaire à l'anneau mitral [362, 358] et le strain [505]. De plus, la position allongée sur le dos permettrait une pré-charge optimale [530], même si l'idéal serait selon certains de lever les jambes pendant l'examen [192]. Une balance à impédancemétrie indiquant la masse maigre, la masse grasse et la quantité d'eau pourrait également être utile. Le moyen le plus précis pour mesurer les variations de volémie est de réaliser des prélèvements sanguins afin de contrôler l'hématocrite [584] ou d'utiliser la technique de respiration de monoxyde de carbone [434].

3.4.2 La reproductibilité des mesures échocardiographiques

La réalisation de l'échographie et l'interprétation des images acquises sont soumises à une certaine marge d'erreur. En imaginant que cet examen soit réalisé par le même cardiologue sur un sujet strictement identique à deux moments différents, les résultats ne seront pas strictement identiques. Cette variabilité dans la mesure peut modifier « artificiellement » les indices calculés.

La reproductibilité semble bonne pour les mesures du diamètre du VG, de l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure du VG [403], mais moins pour les mesures des fonctions systolique [403, 549] et diastolique [403, 169] du VG. Une étude a rapporté les variabilités intra- et inter-observateurs des indices classiquement utilisés pour le VG [549].² Concernant la fonction diastolique du VG, d'autres travaux ont montré par la suite que cette reproductibilité est bonne, et ont indiqué les marges d'erreurs des différents indices utilisés [404, 402]. La variabilité des indices de la fonction diastolique du VG semble dans tous les cas plus élevée chez les sujets sains que chez les patients [404].

Pour conclure, l'évaluation de la reproductibilité intra-observateur des personnes ayant réalisé les échocardiographies dans le cadre des mesures du projet FACEFI est nécessaire. Ce travail est en cours et permettra de s'assurer que les possibles différences observées sont bien physiologiques.

2. Par exemple la variabilité intra-observateur (la même personne acquiert les images et les interprète) est de 3.3% pour la FEVG en biplan (variation minimum détectable : 9%), de 8.4 ml pour le volume télé-diastolique du VG (variation minimum détectable : 23.2 ml) et de 5.3 ml pour le volume télé-systolique du VG (variation minimum détectable : 14.7 ml) [549].

Cinquième partie

Conclusions et Perspectives

« Pour que l'Homme réussisse sa vie,
Dieu lui a donné deux moyens :
l'éducation et l'activité physique »

-

Platon, 400 avant JC
propos rapportés par CP WEN,
J Am Coll Cardiol, 2014 [580]

Cette thèse d'Université visait à explorer trois limites possibles des adaptations cardiovasculaires induites par un entraînement en endurance. Les athlètes endurants bradycardes ont-ils un risque augmenté de présenter des syncopes réflexes et des particularités électrocardiographiques par rapport à leurs homologues non bradycardes ? Commencer un entraînement après 40 ans est-il trop tard pour espérer améliorer sa santé cardiovasculaire ? La fatigue cardiaque retrouvée à l'issue d'efforts longs et intenses chez les coureurs à pied est-elle également induite par des efforts pratiqués essentiellement avec les bras comme le canoë-kayak ou par les efforts pratiqués par les militaires durant leurs stages intensifs ?

L'étude BRADY est à notre connaissance la première à comparer deux groupes de sportifs endurants de bon niveau ($\dot{V}O_2\text{max}$ moyen de $67.8 \pm 5.7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) qui différaient uniquement par leur FC de repos (61.3 ± 3.3 vs. $43.8 \pm 3.1 \text{ batt}\cdot\text{min}^{-1}$). Les résultats obtenus durant les tests initiaux et le suivi de plus de 4 ans suggèrent qu'un athlète bradycarde, en comparaison avec son homologue non bradycarde, ne présente pas plus de particularités ECG (extrasystoles, blocs de branche droit incomplets, repolarisation précoce). Malgré une tendance chez les bradycardes à présenter des oreillettes gauches plus dilatées et un tonus vagal plus élevé, aucun évènement de fibrillation atriale n'a été enregistré durant cette étude. La susceptibilité à l'hypotension ne semble pas non plus augmentée chez les athlètes bradycardes puisque la positivité au TIP n'était pas différente. La seule différence retrouvée entre les deux groupes de sportifs était la taille du VG, qui montre une certaine corrélation avec la FC de repos ($R^2 = 0.41$, $p < 0.001$). D'après les données de la littérature, cette dilatation induite par l'entraînement en endurance, plus marquée chez les bradycardes, pourrait expliquer la baisse de la FC de repos par deux mécanismes : l'augmentation du tonus vagal sur le nœud sinusal et la baisse de la FC intrinsèque.

Les résultats de ce travail restent néanmoins limités par le petit nombre de sujets et la faible durée du suivi. Cette étude doit donc être amplifiée et prolongée dans le temps pour confirmer ces résultats. Une des difficultés de cette étude est l'influence de la FC de repos sur de nombreux paramètres cardiovasculaires évalués. L'utilisation d'un caisson de décompression des membres inférieurs permettrait d'attester plus précisément le degré de susceptibilité à l'hypotension des sujets. Enfin, l'évaluation de la FC intrinsèque en inhibant respectivement le parasymphatique par de l'atropine et le sympathique par du propranolol, pourrait permettre de tester la corrélation avec l'hypertrophie cardiaque.

L'étude COSS a montré que dans l'objectif de « mourir jeune, aussi tard que possible » [579] commencer un entraînement en endurance après 40 ans permettait de présenter à 60 ans des indices de santé cardiovasculaire (FC de repos, $\dot{V}O_2\text{max}$ et balance sympatho-vagale) très proches des sportifs ayant suivi un entraînement en endurance toute leur vie. Ces indices sont nettement améliorés par rapport aux sujets n'ayant jamais suivi d'entraînement en endurance. « L'entraînabilité » du système cardiaque n'est donc pas altérée par l'âge chez ces sujets. En revanche, des résultats suggèrent que certaines améliorations vasculaires ne sont présentes que chez les sujets ayant commencé un entraînement en endurance avant 30 ans.

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives pour identifier un âge potentiel au-delà duquel il serait « trop tard » pour commencer à s'entraîner. Cette question se pose également pour les sujets présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (comme les fumeurs) ou des patients

cardiaques qui souhaitent débiter un entraînement en endurance [598]. En outre, il semblerait intéressant d'évaluer les conséquences cardiovasculaires à moyen et long terme d'un ralentissement brutal de l'entraînement en endurance, chez des anciens sportifs professionnels par exemple.

Les études futures sur ce thème devraient utiliser des outils de mesures dédiés aux paramètres vasculaires pour affiner les résultats indirects obtenus ici. L'IRM cardiaque pourrait également apporter un regard plus fin sur les paramètres morphologiques et fonctionnels du cœur des sportifs seniors en fonction de l'âge auquel ils ont commencé à s'entraîner et/ou de leur ancienneté de pratique.

Les résultats préliminaires obtenus chez les Commandos de la Marine Nationale dans le cadre du protocole FACEFI suggèrent que le stage « chef de groupe » finalisé par une marche de 20 km en portant 20 kg n'entraîne pas de fatigue cardiaque contrairement aux efforts analysés par de nombreuses études en course à pied ou en cyclisme. La durée relativement faible de l'effort, le très bon niveau d'entraînement des sujets, ainsi que la composante en résistance relativement importante de la marche forcée, peuvent expliquer ce résultat.

Dans le cadre du projet FACEFI, l'évaluation des possibles modifications de l'électrocardiogramme au cours de ces efforts, associées aux modifications échocardiographiques, est une perspective intéressante. Peu d'études existent documentant ces modifications et elles sont contradictoires [297, 170]. De plus, il serait intéressant d'évaluer les conséquences cardiaques et vasculaires d'efforts réalisés par des seniors porteurs de facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires. De nombreux cyclotouristes avec des antécédents cardiovasculaires participent par exemple à des randonnées de plusieurs jours organisées régulièrement. Les conséquences cardiovasculaires de ces efforts dans cette population ne sont pas connues.

Sixième partie

Références

« Trouvez-vous un vélo.
Vous ne le regretterez pas,
si vous arrivez à rester en vie. »

Mark TWAIN

propos rapportés par A. ZAIDI et S. SHARMA,

Eur Heart J , 2013 [595]

Bibliographie

- [1] C. C. Abad, A. M. do Nascimento, S. Gil, R. Kobal, I. Loturco, F. Y. Nakamura, C. T. Mostarda, and M. C. Irigoyen. Cardiac autonomic control in high level Brazilian power and endurance track-and-field athletes. *Int J Sports Med*, 35(9) :772–8, 2014.
- [2] G. Abali, L. Tokgozoglul, O. I. Ozcebe, K. Aytemir, and N. Nazli. Which Doppler parameters are load independent? A study in normal volunteers after blood donation. *J Am Soc Echocardiogr*, 18(12) :1260–5, 2005.
- [3] J. Abdulla and J. R. Nielsen. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*, 11(9) :1156–9, 2009.
- [4] W. P. Abhayaratna, J. B. Seward, C. P. Appleton, P. S. Douglas, J. K. Oh, A. J. Tajik, and T. S. M. Tsang. Left atrial size : physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 47(12) :2357–2363, 2006.
- [5] A. S. Adabag and B. J. Maron. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 12(2) :171–80, 2007.
- [6] A. Aizer, J. M. Gaziano, N. R. Cook, J. E. Manson, J. E. Buring, and C. M. Albert. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 103(11) :1572–7, 2009.
- [7] H. Al Haddad, P. B. Laursen, D. Chollet, S. Ahmaidi, and M. Buchheit. Reliability of resting and postexercise heart rate measures. *Int J Sports Med*, 32(8) :598–605, 2011.
- [8] P. Alboni, M. Brignole, and E. C. Degli Uberti. Is vasovagal syncope a disease? *Europace*, 9(2) :83–87, 2007.
- [9] P. Alboni, C. Menozzi, M. Brignole, N. Paparella, G. Lolli, D. Oddone, and M. Dinelli. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol*, 22(4) :1130–1134, 1993.
- [10] D. Alehan, C. Ayabakan, and S. Ozer. Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25(9) :1331–1338, 2002.
- [11] K. Andersen, B. Farahmand, A. Ahlbom, C. Held, S. Ljunghall, K. Michaelsson, and J. Sundstrom. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers : a cohort study. *Eur Heart J*, 34(47) :3624–31, 2013.
- [12] L. B. Andersen. Light and Moderate Joggers Do Not Have Lower Mortality Rates Than Strenuous Joggers. *J Am Coll Cardiol*, 65(24) :2670–1, 2015.
- [13] M. Anselmino, J. Ohrvik, and L. Ryden. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes : a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 31(24) :3040–3045, 2010.
- [14] J. Antero-Jacquemin, F. D. Desgorces, F. Dor, A. Sedeaud, A. Haida, P. LeVan, and J. F. Toussaint. Row for your life : a century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS One*, 9(11) :e113362, 2014.
- [15] J. Antero-Jacquemin, G. Rey, A. Marc, F. Dor, A. Haida, A. Marck, G. Berthelot, A. Calmat, A. Latouche, and J. F. Toussaint. Mortality in female and male French Olympians : a 1948-2013 cohort study. *Am J Sports Med*, 43(6) :1505–12, 2015.
- [16] A. Arbab-Zadeh, E. Dijk, A. Prasad, Q. Fu, P. Torres, R. Zhang, J. D. Thomas, D. Palmer, and B. D. Levine. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*, 110(13) :1799–805, 2004.

- [17] A. Arbab-Zadeh, M. Perhonen, E. Howden, R. M. Peshock, R. Zhang, B. Adams-Huet, M. J. Haykowsky, and B. D. Levine. Cardiac Remodeling in Response to 1 Year of Intensive Endurance Training. *Circulation*, 2014.
- [18] H. Arem, S. C. Moore, A. Patel, P. Hartge, A. Berrington de Gonzalez, K. Visvanathan, P. T. Campbell, M. Freedman, E. Weiderpass, H. O. Adami, M. S. Linet, I. M. Lee, and C. E. Matthews. Leisure time physical activity and mortality : a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, 175(6) :959–67, 2015.
- [19] M. E. Armstrong, J. Green, G. K. Reeves, V. Beral, and B. J. Cairns. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity : large prospective study of women in the United kingdom. *Circulation*, 131(8) :721–9, 2015.
- [20] A. E. Aubert, B. Seps, and F. Beckers. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*, 33(12) :889–919, 2003.
- [21] M. Bae, J. Kang, N. Kim, W. Choi, K. Kim, S. Park, J. Lee, D. Yang, H. Park, Y. Cho, S. Chae, and J. Jun. Clinical Characteristics of Defecation and Micturition Syncope Compared with Common Vasovagal Syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011.
- [22] A. Bapat, Y. Zhang, W. S. Post, E. Guallar, E. Z. Soliman, S. R. Heckbert, J. Lima, A. G. Bertoni, A. Alonso, and S. Nazarian. Relation of Physical Activity and Incident Atrial Fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*, 116(6) :883–8, 2015.
- [23] T. J. Bassler. Marathon running and immunity to atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 301 :579–92, 1977.
- [24] P. Beere, S. Russell, M. Morey, D. Kitzman, and M. Higginbotham. Aerobic Exercise Training Can Reverse Age-Related Peripheral Circulatory Changes in Healthy Older Men. *Circulation*, 7(100) :1085–94, 1999.
- [25] N. Béhar. Physiologie de la repolarisation - Un mécanisme modifié par l'entraînement physique intense. *Cardio et Sport*, 32, 2013.
- [26] E. E. Benarroch and A. McKeon. Recurrent syncope as a manifestation of a dopamine-secreting glomus vagale tumor. *Neurology*, 76(11) :1021–1022, 2011.
- [27] D. G. Benditt, D. W. Ferguson, B. P. Grubb, W. N. Kapoor, J. Kugler, B. B. Lerman, J. D. Maloney, A. Raviele, B. Ross, R. Sutton, M. J. Wolk, and D. L. Wood. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*, 28(1) :263–275, 1996.
- [28] A. Benetos, A. Rudnichi, F. Thomas, M. Safar, and L. Guize. Influence of heart rate on mortality in a French population : role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 33(1) :44–52, 1999.
- [29] B. Benito, G. Gay-Jordi, A. Serrano-Mollar, E. Guasch, Y. Shi, J.-C. Tardif, J. Brugada, S. Nattel, and L. Mont. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*, 123(1) :13–22, 2011.
- [30] L. Bernardi, S. Leuzzi, A. Radaelli, C. Passino, J. A. Johnston, and P. Sleight. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans : a baroreceptor or central phenomenon ? *Clin Sci (Lond)*, 87(6) :649–654, 1994.
- [31] P. Berteau. Histoire de la cardiologie du sport. *Cardio et Sport*, 10, 2007.
- [32] P. S. Bhella, J. L. Hastings, N. Fujimoto, S. Shibata, G. Carrick-Ranson, M. D. Palmer, K. N. Boyd, B. Adams-Huet, and B. D. Levine. Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *J Am Coll Cardiol*, 64(12) :1257–66, 2014.
- [33] P. S. Bhella, J. P. Kelly, R. Peshock, and B. D. Levine. Delayed enhancement of the intraventricular septum following an extraordinary endurance exercise. *BMJ Case Rep*, 2010, 2010.
- [34] A. Biffi, B. J. Maron, B. Di Giacinto, P. Porcaccia, L. Verdile, F. Fernando, A. Spataro, F. Culasso, M. Casasco, and A. Pelliccia. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol*, 101(12) :1792–5, 2008.
- [35] A. Biffi, B. J. Maron, L. Verdile, F. Fernando, A. Spataro, G. Marcello, R. Ciardo, F. Ammirati, F. Colivicchi, and A. Pelliccia. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*, 44(5) :1053–8, 2004.

- [36] A. Biffi, A. Pelliccia, L. Verdile, F. Fernando, A. Spataro, S. Caselli, M. Santini, and B. J. Maron. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*, 40(3) :446–452, 2002.
- [37] G. E. Billman. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*, 4 :222, 2013.
- [38] M. A. Black, N. T. Cable, D. H. Thijssen, and D. J. Green. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(3) :H1109–16, 2009.
- [39] J. J. Blanc. Clinical laboratory testing : what is the role of tilt-table testing, active standing test, carotid massage, electrophysiological testing and ATP test in the syncope evaluation? *Prog Cardiovasc Dis*, 55(4) :418–24, 2013.
- [40] C. G. Blomqvist and B. Saltin. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol*, 45 :169–189, 1983.
- [41] G. G. Blume, C. J. McLeod, M. E. Barnes, J. B. Seward, P. A. Pellikka, P. M. Bastiansen, and T. S. Tsang. Left atrial function : physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*, 12(6) :421–30, 2011.
- [42] A. Bonetti, F. Tirelli, R. Albertini, C. Monica, M. Monica, and G. Tredici. Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events. *Int J Sports Med*, 17(4) :259–62, 1996.
- [43] F. Bouvier, B. Saltin, M. Nejat, and M. Jensen-Urstad. Left ventricular function and perfusion in elderly endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 33(5) :735–740, 2001.
- [44] F. Breuckmann, S. Mohlenkamp, K. Nassenstein, N. Lehmann, S. Ladd, A. Schmermund, B. Sievers, T. Schlosser, K. H. Jockel, G. Heusch, R. Erbel, and J. Barkhausen. Myocardial late gadolinium enhancement : prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*, 251(1) :50–7, 2009.
- [45] M. Briand, J. G. Dumesnil, L. Kadem, A. G. Tongue, R. Rieu, D. Garcia, and P. Pibarot. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis : implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 46(2) :291–8, 2005.
- [46] M. Brignole, P. Alboni, D. G. Benditt, L. Bergfeldt, J.-J. Blanc, P. E. B. Thomsen, J. Gert van Dijk, A. Fitzpatrick, S. Hohnloser, J. Janousek, W. Kapoor, R. A. Kenny, P. Kulakowski, G. Masotti, A. Moya, A. Raviele, R. Sutton, G. Theodorakis, A. Ungar, W. Wieling, S. G. Priori, M. A. A. Garcia, A. Budaj, M. Cowie, J. Deckers, E. F. Burgos, J. Lekakis, B. Lindhal, G. Mazzotta, J. Morais, A. Oto, O. Smiseth, C. Menozzi, H. Ector, and P. Vardas. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - Update 2004. *Eur Heart J*, 25(22) :2054–2072, 2004.
- [47] M. Brignole and M. H. Hamdan. New concepts in the assessment of syncope. *J Am Coll Cardiol*, 59(18) :1583–1591, 2012.
- [48] M. Brignole, C. Menozzi, A. Del Rosso, S. Costa, G. Gaggioli, N. Bottoni, P. Bartoli, and R. Sutton. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope : beyond the VASIS classification. *Europace*, 2(1) :66–76, 2000.
- [49] M. Brignole, C. Menozzi, L. Gianfranchi, D. Oddone, G. Lolli, and A. Bertulla. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J*, 122(6) :1644–1651, 1991.
- [50] M. Brignole, A. Moya, C. Menozzi, R. Garcia-Civera, and R. Sutton. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. *Europace*, 7(1) :14–18, 2005.
- [51] M. Brignole, R. Sutton, C. Menozzi, R. Garcia-Civera, A. Moya, W. Wieling, D. Andresen, D. G. Benditt, N. Grovale, T. De Santo, and P. Vardas. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J*, 27(18) :2232–2239, 2006.
- [52] M. D. Brown, M. K. Davies, and O. Hudlicka. Angiogenesis in ischaemic and hypertrophic hearts induced by long-term bradycardia. *Angiogenesis*, 8(3) :253–62, 2005.

- [53] R. A. Bruce, F. Kusumi, B. H. Culver, and J. Butler. Cardiac limitation to maximal oxygen transport and changes in components after jogging across the US. *J Appl Physiol*, 39(6) :958–64, 1975.
- [54] M. R. Bubb. Potential, but unobserved, adverse cardiovascular effects from endurance exercise. *Mayo Clin Proc*, 87(11) :1133, 2012.
- [55] M. Buchheit. Monitoring training status with HR measures : do all roads lead to Rome? *Front Physiol*, 5 :73, 2014.
- [56] M. L. Burgess, J. C. McCrea, and H. L. Hedrick. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins. *Mech Ageing Dev*, 122(15) :1739–56, 2001.
- [57] A. T. Burns, K. A. Connelly, A. La Gerche, D. J. Mooney, J. Chan, A. I. MacIsaac, and D. L. Prior. Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography*, 24(7) :697–701, 2007.
- [58] M. Burtcher and D. Pesta. Absolute or Relative Jogging Pace : What Makes the Difference? *J Am Coll Cardiol*, 65(24) :2671–2, 2015.
- [59] N. Calvo, P. Ramos, S. Montserrat, E. Guasch, B. Coll-Vinent, M. Domenech, F. Bisbal, S. Hevia, S. Vidroreta, R. Borrás, C. Falces, C. Embid, J. M. Montserrat, A. Berrueto, A. Coca, M. Sitges, J. Brugada, and L. Mont. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation : a prospective case-control study. *Europace*, 2015.
- [60] J. D. Cameron and A. M. Dart. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol*, 266(2 Pt 2) :693–701, 1994.
- [61] N. Cardim, M. Galderisi, T. Edvardsen, S. Plein, B. A. Popescu, A. D’Andrea, O. Bruder, B. Cosyns, L. Davin, E. Donal, A. Freitas, G. Habib, A. Kitsiou, S. E. Petersen, S. Schroeder, P. Lancellotti, P. Camici, R. Dulgheru, A. Hagendorff, M. Lombardi, D. Muraru, and R. Sicari. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy : an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(3) :280, 2015.
- [62] F. Carre. [Cardiovascular benefits and hazard of physical practice]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 51(6) :351–356, 2002.
- [63] F. Carré. *Cardiologie du sport*. Sciences et pratiques du sport. De Boeck, 2013.
- [64] F. Carré and J. Chignon. Particularités électrographiques de l’athlète : quelles limites? *Rev Prat*, 51 :7–14, 2001.
- [65] G. Carrick-Ranson, J. L. Hastings, P. S. Bhella, N. Fujimoto, S. Shibata, M. D. Palmer, K. Boyd, S. Livingston, E. Dijk, and B. D. Levine. The effect of lifelong exercise dose on cardiovascular function during exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 116(7) :736–745, 2014.
- [66] I. Carrio, R. Serra-Grima, L. Berna, M. Estorch, C. Martinez-Duncker, and J. Ordonez. Transient alterations in cardiac performance after a six-hour race. *Am J Cardiol*, 65(22) :1471–4, 1990.
- [67] J. F. Carroll, V. A. Convertino, M. L. Pollock, J. E. Graves, and D. T. Lowenthal. Effect of 6 months of exercise training on cardiovascular responses to head-up tilt in the elderly. *Clin Physiol*, 15(1) :13–25, 1995.
- [68] J. B. Carter, E. W. Banister, and A. P. Blaber. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med*, 33(1) :33–46, 2003.
- [69] R. Carter, C. Hinojosa-Laborde, and V. A. Convertino. Heart rate variability in patients being treated for dengue viral infection : new insights from mathematical correction of heart rate. *Front Physiol*, 5 :46, 2014.
- [70] L. Caselli, P. Pieragnoli, G. Ricciardi, G. Filice, F. Ristalli, M. Nieri, L. Padeletti, G. Galanti, and A. Michelucci. Which factors predict the behavior of ventricular extrasystoles in athletes over time? *Scand J Med Sci Sports*, 24(2) :395–9, 2014.
- [71] E. F. Chakravarty, H. B. Hubert, V. B. Lingala, and J. F. Fries. Reduced disability and mortality among aging runners : a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med*, 168(15) :1638–46, 2008.
- [72] P. D. Chantler and E. G. Lakatta. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol*, 3 :90, 2012.

- [73] P. D. Chantler, E. G. Lakatta, and S. S. Najjar. Arterial-ventricular coupling : mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 105(4) :1342–51, 2008.
- [74] J. H. Chapman. Profound sinus bradycardia in the athletic heart syndrome. *J Sports Med Phys Fitness*, 22(1) :45–48, 1982.
- [75] O. L. Charansonney and A. Cohen-Solal. Sex, Jogging, and Mortality : The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 65(24) :2672, 2015.
- [76] D. Chemla, J. L. Hebert, C. Coirault, K. Zamani, I. Suard, P. Colin, and Y. Lecarpentier. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*, 274(2 Pt 2) :H500–5, 1998.
- [77] C. Chen and S. DiCarlo. Endurance exercise training induced resting bradycardia : a brief review. *Sports Med Training and Rehab*, 8(1) :37–77, 1997.
- [78] L. S. Chen, S. Zhou, M. C. Fishbein, and P. S. Chen. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18(1) :123–127, 2007.
- [79] Y. Chen, R. C. Serfass, S. M. Mackey-Bojack, K. L. Kelly, J. L. Titus, and F. S. Apple. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 88(5) :1749–55, 2000.
- [80] G. Claessen, P. Claus, S. Ghysels, P. Vermeersch, S. Dymarkowski, L. A. G. A, and H. Heidbuchel. Right ventricular fatigue developing during endurance exercise : an exercise cardiac magnetic resonance study. *Med Sci Sports Exerc*, 46(9) :1717–26, 2014.
- [81] P. M. Clarke, S. J. Walter, A. Hayen, W. J. Mallon, J. Heijmans, and D. M. Studdert. Survival of the fittest : retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. *BMJ*, 345 :e8308, 2012.
- [82] V. E. Claydon and R. Hainsworth. Increased postural sway in control subjects with poor orthostatic tolerance. *J Am Coll Cardiol*, 46(7) :1309–1313, 2005.
- [83] P. O. Collinson, P. J. Stubbs, A. C. Kessler, and T. S. Multicentre Evaluation Of Routine Immunoassay Of Troponin. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart*, 89(3) :280–6, 2003.
- [84] K. E. Conley, P. C. Esselman, S. A. Jubrias, M. E. Cress, B. Inglin, C. Mogadam, and R. B. Schoene. Ageing, muscle properties and maximal O₂ uptake rate in humans. *J Physiol*, 526 Pt 1 :211–7, 2000.
- [85] V. A. Convertino. Aerobic fitness, endurance training, and orthostatic intolerance. *Exerc Sport Sci Rev*, 15 :223–259, 1987.
- [86] V. A. Convertino. Endurance exercise training : conditions of enhanced hemodynamic responses and tolerance to LBNP. *Med Sci Sports Exerc*, 25(6) :705–712, 1993.
- [87] V. A. Convertino, K. L. Mathes, M. L. Lasley, C. M. Tomaselli, M. A. Frey, and G. W. Hoffer. Hemodynamic and hormonal responses to lower body negative pressure in men with varying profiles of strength and aerobic power. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 67(6) :492–498, 1993.
- [88] V. A. Convertino and T. M. Sather. Vasoactive neuroendocrine responses associated with tolerance to lower body negative pressure in humans. *Clin Physiol*, 20(3) :177–184, 2000.
- [89] V. A. Convertino, C. A. Thompson, D. L. Eckberg, J. M. Fritsch, G. W. Mack, and E. R. Nadel. Baroreflex responses and LBNP tolerance following exercise training. *Physiologist*, 33(1 Suppl) :S40–1, 1990.
- [90] M. T. Cooney, E. Vartiainen, T. Laatikainen, A. Joulevi, A. Dudina, and I. Graham. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. *Eur Heart J*, 31(17) :2141–2147, 2010.
- [91] V. L. Cooper and R. Hainsworth. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)*, 103(3) :221–226, 2002.
- [92] J. H. Coote and M. J. White. CrossTalk proposal : Bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. *J Physiol*, 593(8) :1745–1747, 2015.
- [93] D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel, S. Sharma, M. Link, C. Basso, A. Biffi, G. Buja, P. Delise, I. Gussac, A. Anastasakis, M. Borjesson, H. H. Bjornstad, F. Carre, A. Deligiannis, D. Dugmore, R. Fagard,

- J. Hoogsteen, K. P. Mellwig, N. Panhuyzen-Goedkoop, E. Solberg, L. Vanhees, J. Drezner, r. Estes, N. A., S. Iliceto, B. J. Maron, R. Peidro, P. J. Schwartz, R. Stein, G. Thiene, P. Zeppilli, and W. J. McKenna. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*, 31(2) :243–259, 2010.
- [94] A. T. Cote, S. S. Bredin, A. A. Phillips, M. S. Koehle, M. B. Glier, A. M. Devlin, and D. E. Warburton. Left ventricular mechanics and arterial-ventricular coupling following high-intensity interval exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 115(11) :1705–13, 2013.
- [95] A. T. Cote, A. A. Phillips, H. J. Foulds, S. A. Charlesworth, S. S. Bredin, J. F. Burr, M. S. Koehle, and D. E. Warburton. Sex differences in cardiac function after prolonged strenuous exercise. *Clin J Sport Med*, 25(3) :276–83, 2015.
- [96] M. H. Crawford. Physiologic consequences of systematic training. *Cardiol Clin*, 10(2) :209–218, 1992.
- [97] J. H. Currens and P. D. White. Half a century of running. Clinical, physiologic and autopsy findings in the case of Clarence DeMar ("Mr. Marathon"). *N Engl J Med*, 265 :988–93, 1961.
- [98] M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla, N. Suramelashvili, and R. Hetzer. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*, 5(2) :133–48, 2009.
- [99] A. D’Andrea, R. Cocchia, L. Riegler, G. Salerno, R. Scarafile, R. Citro, O. Vrizz, G. Limongelli, G. Di Salvo, P. Caso, E. Bossone, R. Calabro, and M. Russo. Aortic Stiffness and Distensibility in Top-Level Athletes. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(5) :561–567, 2012.
- [100] A. D’Andrea, L. Riegler, E. Golia, R. Cocchia, R. Scarafile, G. Salerno, E. Pezzullo, L. Nunziata, R. Citro, S. Cuomo, P. Caso, G. Di Salvo, A. Cittadini, M. Russo, R. Calabro, and E. Bossone. Range of right heart measurements in top-level athletes : The training impact. *Int J Cardiol*, 2011.
- [101] A. D’Andrea, L. Riegler, S. Morra, R. Scarafile, G. Salerno, R. Cocchia, E. Golia, F. Martone, G. Di Salvo, G. Limongelli, G. Pacileo, E. Bossone, R. Calabro, and M. G. Russo. Right ventricular morphology and function in top-level athletes : a three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(12) :1268–1276, 2012.
- [102] F. D’Ascenzi, A. Pelliccia, B. M. Natali, V. Zaca, M. Cameli, F. Alvino, A. Malandrino, P. Palmitesta, A. Zorzi, D. Corrado, M. Bonifazi, and S. Mondillo. Morphological and functional adaptation of left and right atria induced by training in highly trained female athletes. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7(2) :222–9, 2014.
- [103] A. J. Davies and R. A. Kenny. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol*, 81(10) :1256–1257, 1998.
- [104] V. G. Davila-Roman, T. M. Guest, P. G. Tuteur, W. J. Rowe, J. H. Ladenson, and A. S. Jaffe. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol*, 30(2) :468–73, 1997.
- [105] K. P. Davy, C. A. DeSouza, P. P. Jones, and D. R. Seals. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci (Lond)*, 94(6) :579–584, 1998.
- [106] E. Dawson. Does the Human Heart Fatigue Subsequent to Prolonged Exercise. *Sports Med*, 2003.
- [107] G. de Simone, M. J. Roman, M. J. Koren, G. A. Mensah, A. Ganau, and R. B. Devereux. Stroke Volume/Pulse Pressure Ratio and Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Hypertension*, 33(3) :800–805, 1999.
- [108] P. Delise, N. Sitta, E. Lanari, G. Berton, M. Centa, G. Allocca, A. Cati, and A. Biffi. Long-term effect of continuing sports activity in competitive athletes with frequent ventricular premature complexes and apparently normal heart. *Am J Cardiol*, 112(9) :1396–1402, 2013.
- [109] M. D. Delp. Effects of exercise training on endothelium-dependent peripheral vascular responsiveness. *Med Sci Sports Exerc*, 27(8) :1152–1157, 1995.
- [110] C. A. DeSouza, L. F. Shapiro, C. M. Clevenger, F. A. Dinunno, K. D. Monahan, H. Tanaka, and D. R. Seals. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*, 102(12) :1351–7, 2000.

- [111] E. Di Girolamo, C. Di Iorio, L. Leonzio, P. Sabatini, and A. Barsotti. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents : A controlled study. *Circulation*, 100(17) :1798–1801, 1999.
- [112] M. Di Valentino, A. Menafoglio, R. Wytttenbach, and A. Gallino. An unusual case of recurrent syncope. *J Am Coll Cardiol*, 58(16) :1728, 2011.
- [113] F. A. Dinunno, H. Tanaka, K. D. Monahan, C. M. Clevenger, I. Eskurza, C. A. DeSouza, and D. R. Seals. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol*, 534(Pt 1) :287–95, 2001.
- [114] R. K. Dishman, Y. Nakamura, M. E. Garcia, R. W. Thompson, A. L. Dunn, and S. N. Blair. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol*, 37(2) :121–133, 2000.
- [115] E. M. Dixon, M. V. Kamath, N. McCartney, and E. L. Fallen. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res*, 26(7) :713–9, 1992.
- [116] E. Donal, T. Rozoy, G. Kervio, F. Schnell, P. Mabo, and F. Carre. Comparison of the heart function adaptation in trained and sedentary men after 50 and before 35 years of age. *Am J Cardiol*, 108(7) :1029–37, 2011.
- [117] P. S. Douglas, B. Khandheria, R. F. Stainback, N. J. Weissman, R. G. Brindis, M. R. Patel, B. Khandheria, J. S. Alpert, D. Fitzgerald, P. Heidenreich, E. T. Martin, J. V. Messer, A. B. Miller, M. H. Picard, P. Raggi, K. D. Reed, J. S. Rumsfeld, A. E. Steimle, R. Tonkovic, K. Vijayaraghavan, N. J. Weissman, S. B. Yeon, R. G. Brindis, P. S. Douglas, R. C. Hendel, M. R. Patel, E. Peterson, M. J. Wolk, and J. M. Allen. Appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 50(2) :187–204, 2007.
- [118] P. S. Douglas, M. L. O’Toole, W. D. Hiller, K. Hackney, and N. Reichek. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation*, 76(6) :1206–13, 1987.
- [119] P. S. Douglas, M. L. O’Toole, W. D. Hiller, and N. Reichek. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol*, 15(1) :64–9, 1990.
- [120] P. S. Douglas, M. L. O’Toole, and S. E. Katz. Prolonged exercise alters cardiac chronotropic responsiveness in endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 38(2) :158–163, 1998.
- [121] P. S. Douglas, M. L. O’Toole, and J. Woolard. Regional wall motion abnormalities after prolonged exercise in the normal left ventricle. *Circulation*, 82(6) :2108–2114, 1990.
- [122] S. Doutreleau, C. Pisteu, E. Lonsdorfer, and A. Charloux. Exercise-induced second-degree atrioventricular block in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 45(3) :411–4, 2013.
- [123] N. Drca, A. Wolk, M. Jensen-Urstad, and S. C. Larsson. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart*, 100(13) :1037–42, 2014.
- [124] A. D’Souza, A. Bucchi, A. B. Johnsen, S. J. Logantha, O. Monfredi, J. Yanni, S. Prehar, G. Hart, E. Cartwright, U. Wisloff, H. Dobryznski, D. DiFrancesco, G. M. Morris, and M. R. Boyett. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*, 5 :3775, 2014.
- [125] A. D’Souza, S. Sharma, and M. R. Boyett. CrossTalk opposing view : Bradycardia in the trained athlete is attributable to a downregulation of a pacemaker channel in the sinus node. *J Physiol*, 593(8) :1749–1751, 2015.
- [126] J. Dumont Ast, A. I. Hernandez, and G. Carrault. Improving ECG beats delineation with an evolutionary optimization process. *IEEE Trans Biomed Eng*, 57(3) :607–15, 2010.
- [127] K. Efremov, D. Brisinda, A. Venuti, E. Iantorno, C. Cataldi, F. Fioravanti, and R. Fenici. Heart rate variability analysis during head-up tilt test predicts nitroglycerine-induced syncope. *Open Heart*, 1(1) :e000063, 2014.
- [128] A. A. Ehsani, T. Ogawa, T. R. Miller, R. J. Spina, and S. M. Jilka. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation*, 83(1) :96–103, 1991.
- [129] G. Eisenhofer, P. Friberg, B. Rundqvist, A. A. Quyyumi, G. Lambert, D. M. Kaye, I. J. Kopin, D. S. Goldstein, and M. D. Esler. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*, 93(9) :1667–1676, 1996.

- [130] H. El-Sayed and R. Hainsworth. Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci (Lond)*, 88(4) :463–470, 1995.
- [131] H. El-Sayed and R. Hainsworth. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart*, 75(2) :134–140, 1996.
- [132] A. D. Elliott and A. La Gerche. The right ventricle following prolonged endurance exercise : are we overlooking the more important side of the heart ? A meta-analysis. *Br J Sports Med*, 2014.
- [133] R. Elosua, A. Arquer, L. Mont, A. Sambola, L. Molina, E. Garcia-Moran, J. Brugada, and J. Marrugat. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation : a case-control study. *Int J Cardiol*, 108(3) :332–337, 2006.
- [134] A. Emaus, J. Degerstrom, T. Wilsgaard, B. H. Hansen, C. M. Dieli-Conwright, A.-S. Furberg, S. A. Pettersen, L. B. Andersen, A. E. Eggen, L. Bernstein, and I. Thune. Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness ? Results from the Tromso study. *Scand J Public Health*, 38(5 Suppl) :105–118, 2010.
- [135] M. Esler, D. Kaye, G. Lambert, D. Esler, and G. Jennings. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol*, 80(11A) :7L–14L, 1997.
- [136] S. B. Eysmann, E. Gervino, D. E. Vatner, S. E. Katz, L. Decker, and P. S. Douglas. Prolonged exercise alters beta-adrenergic responsiveness in healthy sedentary humans. *J Appl Physiol (1985)*, 80(2) :616–22, 1996.
- [137] P. J. Fadel, M. Stromstad, J. Hansen, M. Sander, K. Horn, S. Ogoh, M. L. Smith, N. H. Secher, and P. B. Raven. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during acute hypotension : effect of fitness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(6) :H2524–32, 2001.
- [138] R. Fagard. Athlete’s heart. *Heart*, 89(12) :1455–1461, 2003.
- [139] R. Fagard, A. Aubert, J. Staessen, E. V. Eynde, L. Vanhees, and A. Amery. Cardiac structure and function in cyclists and runners. Comparative echocardiographic study. *Br Heart J*, 52(2) :124–9, 1984.
- [140] C. A. Fahs, L. M. Rossow, H. Yan, S. M. Ranadive, S. Agiovlasitis, K. R. Wilund, T. Baynard, and B. Fernhall. Resting and post exercise arterial-ventricular coupling in endurance-trained men and women. *J Hum Hypertens*, 27(9) :552–556, 2013.
- [141] K. E. Fallon, G. Sivyer, K. Sivyer, and A. Dare. The biochemistry of runners in a 1600 km ultramarathon. *Br J Sports Med*, 33(4) :264–9, 1999.
- [142] B. Y. Farahmand, A. Ahlbom, O. Ekblom, B. Ekblom, U. Hallmarker, D. Aronson, and G. P. Brobert. Mortality amongst participants in Vasaloppet : a classical long-distance ski race in Sweden. *J Intern Med*, 253(3) :276–83, 2003.
- [143] H. Feigenbaum, R. Mastouri, and S. Sawada. A Practical Approach to Using Strain Echocardiography to Evaluate the Left Ventricle. *Circulation Journal*, 76(7) :1550–1555, 2012.
- [144] A. P. Fitzpatrick, G. Theodorakis, P. Vardas, and R. Sutton. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*, 17(1) :125–130, 1991.
- [145] C. Fiuza-Luces, N. Garatachea, N. A. Berger, and A. Lucia. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*, 28(5) :330–358, 2013.
- [146] J. L. Fleg and E. G. Lakatta. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. *J Appl Physiol (1985)*, 65(3) :1147–51, 1988.
- [147] J. L. Fleg, S. P. Schulman, F. C. O’Connor, G. Gerstenblith, L. C. Becker, S. Fortney, A. P. Goldberg, and E. G. Lakatta. Cardiovascular responses to exhaustive upright cycle exercise in highly trained older men. *J Appl Physiol (1985)*, 77(3) :1500–6, 1994.
- [148] T. Force. 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, 1996.
- [149] C. Forleo, P. Guida, M. Iacoviello, M. Resta, F. Monitillo, S. Sorrentino, and S. Favale. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope : A meta-analysis. *Int J Cardiol*, 168(1) :27–35, 2013.

- [150] D. E. Forman, W. J. Manning, R. Hauser, E. V. Gervino, W. J. Evans, and J. Y. Wei. Enhanced left ventricular diastolic filling associated with long-term endurance training. *J Gerontol*, 47(2) :M56–8, 1992.
- [151] E. B. Fortescue, A. Y. Shin, D. S. Greenes, R. C. Mannix, S. Agarwal, B. J. Feldman, M. I. Shah, N. Rifai, M. J. Landzberg, J. W. Newburger, and C. S. Almond. Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med*, 49(2) :137–43, 143 e1, 2007.
- [152] J. Fortin, W. Habenbacher, R. Gruellenberger, P. Wach, and F. Skrabal. Real-time monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectra analysis of the biosignals. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE*, 20(1), 1998.
- [153] K. Fox, J. S. Borer, A. J. Camm, N. Danchin, R. Ferrari, J. L. Lopez Sendon, P. G. Steg, J.-C. Tardif, L. Tavazzi, and M. Tendera. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 50(9) :823–830, 2007.
- [154] W. D. Franke, K. K. Mills, K. Lee, and J. P. Hernandez. Training mode does not affect orthostatic tolerance in chronically exercising subjects. *Eur J Appl Physiol*, 89(3-4) :263–270, 2003.
- [155] R. Freeman, W. Wieling, F. Axelrod, D. Benditt, E. Benarroch, I. Biaggioni, W. Cheshire, T. Chelimsky, P. Cortelli, C. Gibbons, D. Goldstein, R. Hainsworth, M. Hilz, G. Jacob, H. Kaufmann, J. Jordan, L. Lipsitz, B. Levine, P. Low, C. Mathias, S. Raj, D. Robertson, P. Sandroni, R. Schondorff, J. Stewart, and J. van Dijk. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*, 161 :46–48, 2011.
- [156] N. Fujimoto, A. Prasad, J. L. Hastings, A. Arbab-Zadeh, P. S. Bhella, S. Shibata, D. Palmer, and B. D. Levine. Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age. *Circulation*, 122(18) :1797–1805, 2010.
- [157] R. Furlan, S. Piazza, S. Dell’Orto, E. Gentile, S. Cerutti, M. Pagani, and A. Malliani. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res*, 27(3) :482–488, 1993.
- [158] F. Furlanello, A. Bertoldi, M. Dallago, A. Galassi, F. Fernando, A. Biffi, P. Mazzone, C. Pappone, and S. Chierchia. Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9(8 Suppl) :S63–8, 1998.
- [159] N. Garatachea, A. Santos-Lozano, F. Sanchis-Gomar, C. Fiuza-Luces, H. Pareja-Galeano, E. Emanuele, and A. Lucia. Elite athletes live longer than the general population : a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 89(9) :1195–200, 2014.
- [160] C. E. Garber, B. Blissmer, M. R. Deschenes, B. A. Franklin, M. J. Lamonte, I.-M. Lee, D. C. Nieman, and D. P. Swain. American College of Sports Medicine position stand. 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(7) :1334–1359, 2011.
- [161] K. George, D. Oxborough, J. Forster, G. Whyte, R. Shave, E. Dawson, C. Stephenson, L. Dugdill, B. Edwards, and D. Gaze. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol*, 569(Pt 1) :305–313, 2005.
- [162] K. George, R. Shave, D. Oxborough, T. Cable, E. Dawson, N. Artis, D. Gaze, T. Hew-Butler, K. Sharwood, and T. Noakes. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr*, 10(2) :238–43, 2009.
- [163] K. George, R. Shave, D. Warburton, J. Scharhag, and G. Whyte. Exercise and the heart : can you have too much of a good thing? *Med Sci Sports Exerc*, 40(8) :1390–2, 2008.
- [164] K. George, G. Whyte, C. Stephenson, R. Shave, E. Dawson, B. Edwards, D. Gaze, and P. Collinson. Postexercise left ventricular function and cTnT in recreational marathon runners. *Med Sci Sports Exerc*, 36(10) :1709–15, 2004.
- [165] K. P. George, E. Dawson, R. E. Shave, G. Whyte, M. Jones, E. Hare, D. Gaze, and P. Collinson. Left ventricular systolic function and diastolic filling after intermittent high intensity team sports. *Br J Sports Med*, 38(4) :452–6, 2004.
- [166] J. J. Goldberger, Y. H. Kim, M. W. Ahmed, and A. H. Kadish. Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7(7) :594–602, 1996.

- [167] R. L. Goldsmith, J. T. J. Bigger, D. M. Bloomfield, and R. C. Steinman. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc*, 29(6) :812–817, 1997.
- [168] J. M. Goodman, P. R. McLaughlin, and P. P. Liu. Left ventricular performance during prolonged exercise : absence of systolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)*, 100(5) :529–37, 2001.
- [169] J. S. Gottdiener, S. V. Livengood, P. S. Meyer, and G. A. Chase. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy ? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol*, 25(2) :424–30, 1995.
- [170] V. Grabs, T. Peres, O. Zelger, B. Haller, A. Pressler, S. Braun, M. Halle, and J. Scherr. Decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after vigorous and prolonged exercise in healthy male marathon runners. *Am Heart J*, 170(1) :149–55, 2015.
- [171] C. C. Grant, C. Murray, D. C. Janse van Rensburg, and L. Fletcher. A comparison between heart rate and heart rate variability as indicators of cardiac health and fitness. *Front Physiol*, 4 :337, 2013.
- [172] G. Gratze, J. Fortin, A. Holler, K. Grasenick, G. Pfurtscheller, P. Wach, J. Schonegger, P. Kotanko, and F. Skrabal. A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med*, 28(2) :121–42, 1998.
- [173] G. Gratze, J. Fortin, R. Labugger, A. Binder, P. Kotanko, B. Timmermann, F. C. Luft, M. R. Hoehe, and F. Skrabal. beta-2 Adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension*, 33(6) :1425–1430, 1999.
- [174] G. Gratze, R. Rudnicki, W. Urban, H. Mayer, A. Schlogl, and F. Skrabal. Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman : prediction of competition time by blood pressure variability. *J Appl Physiol*, 99(5) :1728–1735, 2005.
- [175] G. Grazioli, J. Fernandez-Armenta, S. Prat, A. Berruezo, J. Brugada, and M. Sitges. Ablation of frequent premature ventricular complex in an athlete. *Scand J Med Sci Sports*, 2014.
- [176] D. J. Green, T. Eijsvogels, Y. M. Bouts, A. J. Maiorana, L. H. Naylor, R. R. Scholten, M. E. Spaanderman, C. J. Pugh, V. S. Sprung, T. Schreuder, H. Jones, T. Cable, M. T. Hopman, and D. H. Thijssen. Exercise training and artery function in humans : nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol (1985)*, 117(4) :345–52, 2014.
- [177] D. J. Green, A. Spence, N. Rowley, D. H. Thijssen, and L. H. Naylor. Vascular adaptation in athletes : is there an 'athlete's artery' ? *Exp Physiol*, 97(3) :295–304, 2012.
- [178] D. J. Green, A. Swart, A. Exterkate, L. H. Naylor, M. A. Black, N. T. Cable, and D. H. Thijssen. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. *Atherosclerosis*, 210(2) :525–30, 2010.
- [179] J. E. Greenleaf, D. Sciaraffa, E. Shvartz, L. C. Keil, and P. J. Brock. Exercise training hypotension : implications for plasma volume, renin, and vasopressin. *J Appl Physiol*, 51(2) :298–305, 1981.
- [180] J. Gregoire, S. Tuck, Y. Yamamoto, and R. L. Hughson. Heart rate variability at rest and exercise : influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol*, 21(6) :455–70, 1996.
- [181] J. Grimsmo, I. Grundvold, S. Maehlum, and H. Arnesen. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers : echocardiographic findings and possible predictors—a 28-30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 17(1) :100–105, 2010.
- [182] P. Guaraldi, G. Calandra-Buonaura, R. Terlizzi, A. Cecere, L. Solieri, G. Barletta, and P. Cortelli. Tilt-induced cardioinhibitory syncope : a follow-up study in 16 patients. *Clin Auton Res*, 2011.
- [183] E. Guasch and S. Nattel. CrossTalk proposal : Prolonged intense exercise training does lead to myocardial damage. *J Physiol*, 591(Pt 20) :4939–41, 2013.
- [184] E. Gursul, S. Bayata, S. Y. Tuluçe, R. Berilgen, O. Safak, E. Ozdemir, and K. Tuluçe. Parameters of Heart Rate Variability Can Predict Prolonged Asystole before Head-Up Tilt Table Test. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014.
- [185] Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, and P. Pibarot. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 54(11) :1003–11, 2009.

- [186] M. Hagmar, M. J. Eriksson, C. Lindholm, K. Schenck-Gustafsson, and A. L. Hirschberg. Endothelial function in post-menopausal former elite athletes. *Clin J Sport Med*, 16(3) :247–52, 2006.
- [187] R. Hainsworth and Y. M. Al-Shamma. Cardiovascular responses to stimulation of carotid baroreceptors in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, 75(2) :159–165, 1988.
- [188] M. Haissaguerre, N. Derval, F. Sacher, L. Jesel, I. Deisenhofer, L. de Roy, J. L. Pasquie, A. Nogami, D. Babuty, S. Yli-Mayry, C. De Chillou, P. Scanu, P. Mabo, S. Matsuo, V. Probst, S. Le Scouarnec, P. Defaye, J. Schlaepfer, T. Rostock, D. Lacroix, D. Lamaison, T. Lavergne, Y. Aizawa, A. Englund, F. Anselme, M. O’Neill, M. Hocini, K. T. Lim, S. Knecht, G. D. Veenhuizen, P. Bordachar, M. Chauvin, P. Jais, G. Coureau, G. Chene, G. J. Klein, and J. Clementy. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 358(19) :2016–23, 2008.
- [189] A. A. Hakim, H. Petrovitch, C. M. Burchfiel, G. W. Ross, B. L. Rodriguez, L. R. White, K. Yano, J. D. Curb, and R. D. Abbott. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med*, 338(2) :94–99, 1998.
- [190] K. Hallermayer, D. Klenner, and R. Vogel. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 230 :128–31, 1999.
- [191] H. Hanssen, A. Keithahn, G. Hertel, V. Drexel, H. Stern, T. Schuster, D. Lorang, A. J. Beer, A. Schmidt-Trucksass, T. Nickel, M. Weis, R. Botnar, M. Schwaiger, and M. Halle. Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clin Sci (Lond)*, 120(4) :143–52, 2011.
- [192] E. Hart, R. Shave, N. Middleton, K. George, G. Whyte, and D. Oxborough. Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. *J Am Soc Echocardiogr*, 20(12) :1393–9, 2007.
- [193] P. Hartley and G. Llewellyn. The longevity of oarsmen : a study of those who rowed in the Oxford and Cambridge boat race from 1829 – 1928. *Br Med J*, 1 :657–662, 1939.
- [194] W. L. Haskell, C. Sims, J. Myll, W. M. Bortz, F. G. St Goar, and E. L. Alderman. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation*, 87(4) :1076–82, 1993.
- [195] L. Hatle. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J*, 28(20) :2421–3, 2007.
- [196] S. Hawkins and R. Wiswell. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging : implications for exercise training. *Sports Med*, 33(12) :877–88, 2003.
- [197] S. A. Hawkins, T. J. Marcell, S. Victoria Jaque, and R. A. Wiswell. A longitudinal assessment of change in VO₂max and maximal heart rate in master athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 33(10) :1744–50, 2001.
- [198] M. Haykowsky, R. Welsh, D. Humen, D. Warburton, and D. Taylor. Impaired left ventricular systolic function after a half-ironman race. *Can J Cardiol*, 17(6) :687–690, 2001.
- [199] C. L. Heaps and J. L. Parker. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. *J Appl Physiol (1985)*, 111(2) :587–98, 2011.
- [200] J. A. Heathers. Everything Hertz : methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol*, 5 :177, 2014.
- [201] H. Heidbuchel, D. Corrado, A. Biffi, E. Hoffmann, N. Panhuyzen-Goedkoop, J. Hoogsteen, P. Delise, P. I. Hoff, and A. Pelliccia. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II : ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(5) :676–86, 2006.
- [202] H. Heidbuchel, J. Hoogsteen, R. Fagard, L. Vanhees, H. Ector, R. Willems, and J. Van Lierde. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J*, 24(16) :1473–1480, 2003.
- [203] H. Heidbuchel, D. L. Prior, and A. La Gerche. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports : what is the evidence? *Br J Sports Med*, 46 Suppl 1 :i44–50, 2012.
- [204] M. H. Hessel, D. E. Atsma, E. J. van der Valk, W. H. Bax, M. J. Schalij, and A. van der Laarse. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, 455(6) :979–86, 2008.

- [205] P. E. Hickman, J. M. Potter, C. Aroney, G. Koerbin, E. Southcott, A. H. Wu, and M. S. Roberts. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 411(5-6) :318–23, 2010.
- [206] S. Y. Ho and P. Nihoyannopoulos. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*, 92 Suppl 1 :i2–13, 2006.
- [207] W. A. Hoefnagels, G. W. Padberg, J. Overweg, E. A. van der Velde, and R. A. Roos. Transient loss of consciousness : the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol*, 238(1) :39–43, 1991.
- [208] D. C. Homans, D. D. Laxson, E. Sublett, P. Lindstrom, and R. J. Bache. Cumulative deterioration of myocardial function after repeated episodes of exercise-induced ischemia. *Am J Physiol*, 256(5 Pt 2) :H1462–71, 1989.
- [209] J. Hoogsteen, A. Hoogeveen, H. Schaffers, P. F. F. Wijn, N. M. van Hemel, and E. E. van der Wall. Myocardial adaptation in different endurance sports : an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 20(1) :19–26, 2004.
- [210] E. J. Howden, M. Perhonen, R. M. Peshock, R. Zhang, A. Arbab-Zadeh, B. Adams-Huet, and B. D. Levine. Females have a blunted cardiovascular response to one year of intensive supervised endurance training. *J Appl Physiol (1985)*, 119(1) :37–46, 2015.
- [211] J. Hsia, J. C. Larson, J. K. Ockene, G. E. Sarto, M. A. Allison, S. L. Hendrix, J. G. Robinson, A. Z. LaCroix, and J. E. Manson. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women : prospective cohort study. *BMJ*, 338 :b219, 2009.
- [212] C. Huang, J. Wang, S. Deng, Q. She, and L. Wu. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults : A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, 2015.
- [213] G. Huang, R. Wang, P. Chen, S. C. Huang, J. E. Donnelly, and J. P. Mehlferber. Dose-response relationship of cardiorespiratory fitness adaptation to controlled endurance training in sedentary older adults. *Eur J Prev Cardiol*, 2015.
- [214] T. P. Huston, J. C. Puffer, and W. M. Rodney. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med*, 313(1) :24–32, 1985.
- [215] M. Iacoviello, C. Forleo, P. Guida, S. Sorrentino, V. D’Andria, M. Rodio, L. D’Alonzo, and S. Favale. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. *Europace*, 12(8) :1149–1155, 2010.
- [216] F. Iellamo, J. M. Legramante, F. Pigozzi, A. Spataro, G. Norbiato, D. Lucini, and M. Pagani. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes. *Circulation*, 105(23) :2719–2724, 2002.
- [217] R. A. Irving, T. D. Noakes, S. C. Burger, K. H. Myburgh, D. Querido, and R. van Zyl Smit. Plasma volume and renal function during and after ultramarathon running. *Med Sci Sports Exerc*, 22(5) :581–7, 1990.
- [218] D. L. Jardine. Vasovagal syncope : new physiologic insights. *Cardiol Clin*, 31(1) :75–87, 2013.
- [219] H. Jin, R. Yang, W. Li, H. Lu, A. M. Ryan, A. K. Ogasawara, J. Van Peborgh, and N. F. Paoni. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279(6) :H2994–3002, 2000.
- [220] K. A. Johannessen, M. Cerqueira, R. C. Veith, and J. R. Stratton. Influence of sympathetic stimulation and parasympathetic withdrawal on Doppler echocardiographic left ventricular diastolic filling velocities in young normal subjects. *Am J Cardiol*, 67(6) :520–6, 1991.
- [221] A. D. Jose and D. Collison. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*, 4(2) :160–167, 1970.
- [222] A. D. Jose and F. Stitt. Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the intrinsic heart rate and myocardial contractility in dogs. *Circ Res*, 25(1) :53–66, 1969.
- [223] A. D. Jose, F. Stitt, and D. Collison. The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man. *Am Heart J*, 79(4) :488–498, 1970.

- [224] A. D. Jose and R. R. Taylor. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest*, 48(11) :2019–31, 1969.
- [225] R. Jouffroy, V. Caille, S. Perrot, A. Vieillard-Baron, O. Dubourg, and N. Mansencal. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol*, 116(8) :1284–9, 2015.
- [226] S. Julius and S. Nesbitt. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens*, 9(11) :113S–120S, 1996.
- [227] P. R. Jungblut, J. A. Osborne, R. J. Quigg, M. A. McNeal, J. Clauser, A. J. Muster, and D. D. McPherson. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in older, highly trained male endurance athletes. *Echocardiography*, 17(1) :7–16, 2000.
- [228] M. Juonala, J. S. Viikari, M. Kahonen, L. Taittonen, T. Laitinen, N. Hutri-Kahonen, T. Lehtimäki, A. Jula, M. Pietikäinen, E. Jokinen, R. Telama, L. Rasanen, V. Mikkilä, H. Helenius, M. Kivimäki, and O. T. Raitakari. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults : the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*, 31(14) :1745–51, 2010.
- [229] J. B. Kampert, S. N. Blair, C. E. Barlow, and r. Kohl, H. W. Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality : a prospective study of men and women. *Ann Epidemiol*, 6(5) :452–7, 1996.
- [230] H. Kandis, S. Karapolat, I. Erden, M. Candar, and A. Saritas. A Rare Cause of Trauma in the Elderly : Mobitz Type-II Second-Degree Atrioventricular Block. *J Coll Physicians Surg Pak*, 21(12) :769–771, 2011.
- [231] W. Kapoor, M. Smith, and N. Miller. Upright tilt testing in evaluating syncope : a comprehensive literature review. *Am J Med*, 97(1) :78–88, 1994.
- [232] W. N. Kapoor. Syncope. *N Engl J Med*, 343(25) :1856–1862, 2000.
- [233] E. Karlstedt, A. Chelvanathan, M. Da Silva, K. Cleverley, K. Kumar, N. Bhullar, M. Lytwyn, S. Bohonis, S. Oomah, R. Nepomuceno, X. Du, S. Melnyk, M. Zeglinski, R. Ducas, M. Sefidgar, S. Mackenzie, S. Sharma, I. D. Kirkpatrick, and D. S. Jassal. The impact of repeated marathon running on cardiovascular function in the aging population. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14 :58, 2012.
- [234] M. J. Karvonen, E. Kentala, and O. Mustala. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*, 35(3) :307–315, 1957.
- [235] M. J. Karvonen, H. Klemola, J. Virkajarvi, and A. Kekkonen. Longevity of endurance skiers. *Med Sci Sports*, 6(1) :49–51, 1974.
- [236] P. G. Katona, M. McLean, D. H. Dighton, and A. Guz. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol*, 52(6) :1652–1657, 1982.
- [237] R. P. Kelly, C. T. Ting, T. M. Yang, C. P. Liu, W. L. Maughan, M. S. Chang, and D. A. Kass. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86(2) :513–21, 1992.
- [238] H. L. Kennedy, J. A. Whitlock, M. K. Sprague, L. J. Kennedy, T. A. Buckingham, and R. J. Goldberg. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*, 312(4) :193–197, 1985.
- [239] R. A. Kenny. Syncope in the elderly : diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(9 Suppl) :S74–7, 2003.
- [240] R. A. Kenny, J. Bhangu, and B. L. King-Kallimanis. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(4) :357–63, 2013.
- [241] R. A. Kenny, A. Ingram, J. Bayliss, and R. Sutton. Head-up tilt : a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*, 1(8494) :1352–5, 1986.
- [242] R. Ketelhut, C. J. Losem, and F. H. Messerli. Depressed systolic and diastolic cardiac function after prolonged aerobic exercise in healthy subjects. *Int J Sports Med*, 13(4) :293–7, 1992.
- [243] R. Ketelhut, C. J. Losem, and F. H. Messerli. Is a decrease in arterial pressure during long-term aerobic exercise caused by a fall in cardiac pump function? *Am Heart J*, 127(3) :567–71, 1994.
- [244] J. A. Kettunen, U. M. Kujala, J. Kaprio, H. Backmand, M. Peltonen, J. G. Eriksson, and S. Sarna. All-cause and disease-specific mortality among male, former elite athletes : an average 50-year follow-up. *Br J Sports Med*, 49(13) :893–7, 2015.

- [245] N. Khodor. *Dynamical analysis of multivariate time series for the early detection of syncope during Head-Up tilt test*. PhD thesis, Université de Rennes 1 et Université Libanaise, Rennes, 2014.
- [246] N. Khodor, D. Matelot, G. Carrault, H. Amoud, M. Khalil, N. Ville, F. Carre, and A. Hernandez. Kernel based support vector machine for the early detection of syncope during head-up tilt test. *Physiol Meas*, 35(10) :2119–2134, 2014.
- [247] M. Kirbis, B. Meglic, A. Grad, and F. F. Bajrovic. Unexplained changes in tilt table test outcomes after moving to a new laboratory. *Clin Auton Res*, 20(6) :385–386, 2010.
- [248] K. E. Klein, H. M. Wegmann, and P. Kuklinski. Athletic endurance training - advantage for space flight ? : The significance of physical fitness for selection and training of spacelab crews. *Aviat Space Environ Med*, 48(3) :215–222, 1977.
- [249] F. Knebel, I. Schimke, S. Schroeckh, H. Peters, S. Eddicks, S. Schattke, L. Brechtel, J. Lock, K. D. Wernecke, H. Dreger, S. Grubitz, J. Schmidt, G. Baumann, and A. C. Borges. Myocardial function in older male amateur marathon runners : assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(7) :803–9, 2009.
- [250] G. E. Kochiadakis, A. Orfanakis, S. I. Chrysostomakis, E. G. Manios, D. K. Kounali, and P. E. Vardas. Autonomic nervous system activity during tilt testing in syncopal patients, estimated by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20(5 Pt 1) :1332–1341, 1997.
- [251] S. Kodama, K. Saito, S. Tanaka, M. Maki, Y. Yachi, M. Asumi, A. Sugawara, K. Totsuka, H. Shimano, Y. Ohashi, N. Yamada, and H. Sone. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women A Meta-analysis. *JAMA*, 301(19) :2024–2035, 2009.
- [252] P. Kokkinos, J. Myers, C. Faselis, D. B. Panagiotakos, M. Doulmas, A. Pittaras, A. Manolis, J. P. Kokkinos, P. Karasik, M. Greenberg, V. Papademetriou, and R. Fletcher. Exercise capacity and mortality in older men : a 20-year follow-up study. *Circulation*, 122(8) :790–7, 2010.
- [253] A. Koller. Exercise-induced increases in cardiac troponins and prothrombotic markers. *Med Sci Sports Exerc*, 35(3) :444–8, 2003.
- [254] A. Koller and W. Schobersberger. Post-exercise release of cardiac troponins. *J Am Coll Cardiol*, 53(15) :1341 ; author reply 1341–2, 2009.
- [255] A. Koller, P. Summer, and H. Moser. Regular exercise and subclinical myocardial injury during prolonged aerobic exercise. *JAMA*, 282(19) :1816, 1999.
- [256] D. Konig, Y. O. Schumacher, L. Heinrich, A. Schmid, A. Berg, and H. H. Dickhuth. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 35(10) :1679–83, 2003.
- [257] Y. Konstantino, A. Morello, P. J. Zimetbaum, and M. E. Josephson. Self-terminated ventricular fibrillation and recurrent syncope. *Am J Cardiol*, 107(4) :638–640, 2011.
- [258] C. Kouakam, D. Lacroix, N. Zghal, R. Logier, D. Klug, P. Le Franc, M. Jarwe, and S. Kacet. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart*, 82(3) :312–318, 1999.
- [259] S. Kruger, J. Graf, D. Kunz, T. Stickel, P. Hanrath, and U. Janssens. brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 40(4) :718–22, 2002.
- [260] A. S. Kurbaan, A. C. Franzen, T. J. Bowker, T. R. Williams, S. Kaddoura, M. E. Petersen, and R. Sutton. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol*, 84(6) :665–670, 1999.
- [261] A. La Gerche, A. T. Burns, D. J. Mooney, W. J. Inder, A. J. Taylor, J. Bogaert, A. I. Macisaac, H. Heidbuchel, and D. L. Prior. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*, 33(8) :998–1006, 2012.
- [262] A. La Gerche and G. Claessen. Is exercise good for the right ventricle? Concepts for health and disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 2015.

- [263] A. La Gerche, G. Claessen, S. Dymarkowski, J. U. Voigt, F. De Buck, L. Vanhees, W. Droogne, J. Van Cleemput, P. Claus, and H. Heidbuchel. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*, 2015.
- [264] A. La Gerche, K. A. Connelly, D. J. Mooney, A. I. MacIsaac, and D. L. Prior. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart*, 94(7) :860–6, 2008.
- [265] A. La Gerche and H. Heidbuchel. Can intensive exercise harm the heart? You can get too much of a good thing. *Circulation*, 130(12) :992–1002, 2014.
- [266] A. La Gerche, H. Heidbuchel, A. T. Burns, D. J. Mooney, A. J. Taylor, H. B. Pfluger, W. J. Inder, A. I. Macisaac, and D. L. Prior. Disproportionate exercise load and remodeling of the athlete’s right ventricle. *Med Sci Sports Exerc*, 43(6) :974–81, 2011.
- [267] A. La Gerche, A. I. MacIsaac, A. T. Burns, D. J. Mooney, W. J. Inder, J. U. Voigt, H. Heidbuchel, and D. L. Prior. Pulmonary transit of agitated contrast is associated with enhanced pulmonary vascular reserve and right ventricular function during exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 109(5) :1307–17, 2010.
- [268] A. La Gerche and T. J. Roberts. Straining the RV to Predict the Future. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8(2) :170–1, 2015.
- [269] M. T. La Rovere, J. T. J. Bigger, F. I. Marcus, A. Mortara, and P. J. Schwartz. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 351(9101) :478–484, 1998.
- [270] M. K. Lahiri, P. J. Kannankeril, and J. J. Goldberger. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease : physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 51(18) :1725–1733, 2008.
- [271] T. Laitinen, J. Hartikainen, E. Vanninen, L. Niskanen, G. Geelen, and E. Lansimies. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 84(2) :576–583, 1998.
- [272] M. J. LaMonte, S. J. Fitzgerald, B. D. Levine, T. S. Church, J. B. Kampert, M. Z. Nichaman, L. W. Gibbons, and S. N. Blair. Coronary artery calcium, exercise tolerance, and CHD events in asymptomatic men. *Atherosclerosis*, 189(1) :157–62, 2006.
- [273] R. Lampert. Evaluation and management of arrhythmia in the athletic patient. *Prog Cardiovasc Dis*, 54(5) :423–31, 2012.
- [274] L. Laslett, E. Eisenbud, and R. Lind. Evidence of myocardial injury during prolonged strenuous exercise. *Am J Cardiol*, 78(4) :488–90, 1996.
- [275] M. H. Laughlin. Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 27(8) :1135–44, 1995.
- [276] C. D. Lee, S. Y. Jae, C. Iribarren, K. K. Pettee, and Y. H. Choi. Physical fitness and carotid atherosclerosis in men. *Int J Sports Med*, 30(9) :672–6, 2009.
- [277] D. C. Lee, C. J. Lavie, and R. Vedanthan. Optimal dose of running for longevity : is more better or worse? *J Am Coll Cardiol*, 65(5) :420–2, 2015.
- [278] D. C. Lee, R. R. Pate, C. J. Lavie, X. Sui, T. S. Church, and S. N. Blair. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, 64(5) :472–81, 2014.
- [279] I. M. Lee and J. Paffenbarger, R. S. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol*, 151(3) :293–9, 2000.
- [280] I. M. Lee, E. J. Shiroma, F. Lobelo, P. Puska, S. N. Blair, and P. T. Katzmarzyk. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide : an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838) :219–229, 2012.
- [281] L. S. Lee, J. A. Mariani, Z. Sasson, and J. M. Goodman. Exercise with a twist : left ventricular twist and recoil in healthy young and middle-aged men, and middle-aged endurance-trained men. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(9) :986–93, 2012.
- [282] A. Legaz-Arrese, M. Gonzalez-Carretero, and I. Lacambra-Blasco. Adaptation of left ventricular morphology to long-term training in sprint- and endurance-trained elite runners. *Eur J Appl Physiol*, 96(6) :740–6, 2006.

- [283] A. Leicht, G. Allen, and A. Hoey. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. *Can J Appl Physiol*, 28 :446–61, 2003.
- [284] P. LeLorier, G. J. Klein, A. Krahn, R. Yee, A. Skanes, and J. K. Shoemaker. Combined head-up tilt and lower body negative pressure as an experimental model of orthostatic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(9) :920–924, 2003.
- [285] A. Lerman, R. J. Gibbons, R. J. Rodeheffer, K. R. Bailey, L. J. McKinley, D. M. Heublein, and J. Burnett, J. C. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet*, 341(8853) :1105–9, 1993.
- [286] D. Y. Leung and A. C. Ng. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ*, 19(3) :161–74, 2010.
- [287] B. D. Levine. Regulation of central blood volume and cardiac filling in endurance athletes : the Frank-Starling mechanism as a determinant of orthostatic tolerance. *Med Sci Sports Exerc*, 25(6) :727–732, 1993.
- [288] B. D. Levine. Can intensive exercise harm the heart? The benefits of competitive endurance training for cardiovascular structure and function. *Circulation*, 130(12) :987–91, 2014.
- [289] B. D. Levine, J. C. Buckey, J. M. Fritsch, C. W. J. Yancy, D. E. Watenpaugh, P. G. Snell, L. D. Lane, D. L. Eckberg, and C. G. Blomqvist. Physical fitness and cardiovascular regulation : mechanisms of orthostatic intolerance. *J Appl Physiol*, 70(1) :112–122, 1991.
- [290] B. D. Levine, L. D. Lane, J. C. Buckey, D. B. Friedman, and C. G. Blomqvist. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*, 84(3) :1016–1023, 1991.
- [291] W. C. Levy, M. D. Cerqueira, I. B. Abrass, R. S. Schwartz, and J. R. Stratton. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation*, 88(1) :116–126, 1993.
- [292] W. Y. Lew. Exercise : commitment to a young heart. *J Am Coll Cardiol*, 64(12) :1267–9, 2014.
- [293] S. F. Lewis, E. Nylander, P. Gad, and N. H. Areskog. Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand*, 109(3) :297–305, 1980.
- [294] M. M. Lindsay and F. G. Dunn. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med*, 41(7) :447–52, 2007.
- [295] N. Lippman, K. M. Stein, and B. B. Lerman. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol*, 75(8) :591–595, 1995.
- [296] L. Liu and S. Nattel. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs : role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol*, 273(2 Pt 2) :H805–16, 1997.
- [297] R. Lord, J. Somauroo, M. Stenbridge, N. Jain, M. D. Hoffman, K. George, H. Jones, R. Shave, F. Haddad, E. Ashley, and D. Oxborough. The right ventricle following ultra-endurance exercise : insights from novel echocardiography and 12-lead electrocardiography. *Eur J Appl Physiol*, 115(1) :71–80, 2015.
- [298] J. Lumens, T. Delhaas, T. Arts, B. R. Cowan, and A. A. Young. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(4) :H1573–9, 2006.
- [299] P. Luthi, M. Zuber, M. Ritter, E. N. Oechslin, R. Jenni, B. Seifert, S. Baldesberger, and C. H. Attenhofer Jost. Echocardiographic findings in former professional cyclists after long-term deconditioning of more than 30 years. *Eur J Echocardiogr*, 9(2) :261–7, 2008.
- [300] B. C. Maciel, L. Gallo Junior, J. A. Marin Neto, E. C. Lima Filho, J. Terra Filho, and J. C. Manco. Parasympathetic contribution to bradycardia induced by endurance training in man. *Cardiovasc Res*, 19(10) :642–648, 1985.
- [301] G. W. Mack, V. A. Convertino, and E. R. Nadel. Effect of exercise training on cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in humans. *Med Sci Sports Exerc*, 25(6) :722–726, 1993.
- [302] G. W. Mack, B. M. Quigley, T. Nishiyasu, X. Shi, and E. R. Nadel. Cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance after acute blood volume expansion. *Aviat Space Environ Med*, 62(10) :938–943, 1991.

- [303] M. F. Maessen, M. T. Hopman, A. L. Verbeek, and T. M. Eijsvogels. Dose of Jogging : Mortality Versus Longevity. *J Am Coll Cardiol*, 65(24) :2672–3, 2015.
- [304] A. S. Maisel, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak, J. McCord, J. E. Hollander, P. Duc, T. Omland, A. B. Storrow, W. T. Abraham, A. H. Wu, P. Clopton, P. G. Steg, A. Westheim, C. W. Knudsen, A. Perez, R. Kazanegra, H. C. Herrmann, and P. A. McCullough. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 347(3) :161–7, 2002.
- [305] M. Malik and A. J. Camm. Components of heart rate variability—what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72(11) :821–822, 1993.
- [306] Z. Mallat, E. Vicaut, A. Sangare, J. Verschueren, G. Fontaine, and R. Frank. Prediction of head-up tilt test result by analysis of early heart rate variations. *Circulation*, 96(2) :581–4, 1997.
- [307] G. Manier, F. Wickers, A. M. Lomenech, G. Cazorla, and R. Roudaut. Echocardiographic assessment of myocardial performance after prolonged strenuous exercise. *Eur Heart J*, 12(11) :1183–8, 1991.
- [308] T. Mano and S. Iwase. Sympathetic nerve activity in hypotension and orthostatic intolerance. *Acta Physiol Scand*, 177(3) :359–365, 2003.
- [309] E. Marijon, M. Tafflet, J. Antero-Jacquemin, N. El Helou, G. Berthelot, D. S. Celermajer, W. Bougouin, N. Combes, O. Hermine, J. P. Empana, G. Rey, J. F. Toussaint, and X. Jouven. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J*, 2013.
- [310] B. J. Maron and A. Pelliccia. The heart of trained athletes : cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, 114(15) :1633–1644, 2006.
- [311] W. H. Martin, T. Ogawa, W. M. Kohrt, M. T. Malley, E. Korte, P. S. Kieffer, and K. B. Schechtman. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation*, 84(2) :654–664, 1991.
- [312] T. H. Marwick. Measurement of strain and strain rate by echocardiography : ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*, 47(7) :1313–27, 2006.
- [313] D. Matelot and F. Carré. Syncopes et malaises chez le sportif : quelle conduite tenir? *Cardio et Sport*, 38 :13–26, 2014.
- [314] D. Matelot, F. Schnell, G. Kervio, N. Thillaye du Boullay, and F. Carre. Athlete’s bradycardia may be a multifactorial mechanism. *J Appl Physiol (1985)*, 114(12) :1755–6, 2013.
- [315] A. J. McCance, P. A. Thompson, and J. C. Forfar. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur Heart J*, 14(6) :751–757, 1993.
- [316] J. McGavock, M. Haykowsky, D. Warburton, D. Taylor, A. Quinney, and R. Welsh. Left ventricular systolic performance during prolonged strenuous exercise in female triathletes. *Dyn Med*, 2(1) :2, 2003.
- [317] J. M. McGavock, D. E. Warburton, D. Taylor, R. C. Welsh, H. A. Quinney, and M. J. Haykowsky. The effects of prolonged strenuous exercise on left ventricular function : a brief review. *Heart Lung*, 31(4) :279–92, 2002.
- [318] D. K. McGuire, B. D. Levine, J. W. Williamson, P. G. Snell, C. G. Blomqvist, B. Saltin, and J. H. Mitchell. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study : II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation*, 104(12) :1358–66, 2001.
- [319] J. K. McKechnie, W. P. Leary, T. D. Noakes, J. C. Kallmeyer, E. T. MacSearraigh, and L. R. Olivier. Acute pulmonary oedema in two athletes during a 90-km running race. *S Afr Med J*, 56(7) :261–5, 1979.
- [320] G. E. McVeigh, D. E. Burns, S. M. Finkelstein, K. M. McDonald, J. E. Mock, W. Feske, P. F. Carlyle, J. Flack, R. Grimm, and J. N. Cohn. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens*, 4(3 Pt 1) :245–51, 1991.
- [321] J. Mehlsen, M. N. Kaijser, and A. B. Mehlsen. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace*, 10(1) :91–5, 2008.
- [322] A. Menotti, E. Amici, G. C. Gambelli, F. Milazzotto, P. Bellotti, R. Capocaccia, and B. Giuli. Life expectancy in Italian track and field athletes. *Eur J Epidemiol*, 6(3) :257–60, 1990.
- [323] A. Merghani, A. Malhotra, and S. Sharma. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med*, 2015.

- [324] N. Middleton, K. George, G. Whyte, D. Gaze, P. Collinson, and R. Shave. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*, 52(22) :1813–4, 2008.
- [325] N. Middleton, R. Shave, K. George, G. Whyte, E. Hart, and G. Atkinson. Left ventricular function immediately following prolonged exercise : A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 38(4) :681–687, 2006.
- [326] N. Middleton, R. Shave, K. George, G. Whyte, R. Simpson, G. Florida-James, and D. Gaze. Impact of repeated prolonged exercise bouts on cardiac function and biomarkers. *Med Sci Sports Exerc*, 39(1) :83–90, 2007.
- [327] A. Mignot, E. Donal, A. Zaroui, P. Reant, A. Salem, C. Hamon, S. Monzy, R. Roudaut, G. Habib, and S. Lafitte. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function : a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(10) :1019–24, 2010.
- [328] R. Milanese, M. Baruscotti, T. Gnecci-Ruscone, and D. DiFrancesco. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med*, 354(2) :151–157, 2006.
- [329] G. Millet. [Physiological differences between cycling and running]. *Rev Med Suisse*, 5(212) :1564–7, 2009.
- [330] G. P. Millet, V. E. Vleck, and D. J. Bentley. Physiological differences between cycling and running : lessons from triathletes. *Sports Med*, 39(3) :179–206, 2009.
- [331] J. H. Mitchell, W. Haskell, P. Snell, and S. P. Van Camp. Task Force 8 : classification of sports. *J Am Coll Cardiol*, 45(8) :1364–1367, 2005.
- [332] S. Mohlenkamp, N. Lehmann, F. Breuckmann, M. Brocker-Preuss, K. Nassenstein, M. Halle, T. Budde, K. Mann, J. Barkhausen, G. Heusch, K. H. Jockel, R. Erbel, I. Marathon Study, and I. Heinz Nixdorf Recall Study. Running : the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*, 29(15) :1903–10, 2008.
- [333] G. E. Molina, L. G. Porto, K. E. Fontana, and J. Junqueira, L. F. Unaltered R-R interval variability and bradycardia in cyclists as compared with non-athletes. *Clin Auton Res*, 2013.
- [334] L. Molina, L. Mont, J. Marrugat, A. Berruezo, J. Brugada, J. Bruguera, C. Rebato, and R. Elosua. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men : a follow-up study. *Europace*, 10(5) :618–23, 2008.
- [335] K. D. Monahan, H. Tanaka, F. A. Dinunno, and D. R. Seals. Central Arterial Compliance Is Associated With Age- and Habitual Exercise-Related Differences in Cardiovascular Baroreflex Sensitivity. *Circulation*, 104(14) :1627–1632, 2001.
- [336] O. Monfredi, A. E. Lyashkov, A. B. Johnsen, S. Inada, H. Schneider, R. Wang, M. Nirmalan, U. Wisloff, V. A. Maltsev, E. G. Lakatta, H. Zhang, and M. R. Boyett. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension*, 64(6) :1334–43, 2014.
- [337] U. Mons, H. Hahmann, and H. Brenner. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease : evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, 100(13) :1043–9, 2014.
- [338] L. Mont, A. Sambola, J. Brugada, M. Vacca, J. Marrugat, R. Elosua, C. Pare, M. Azqueta, and G. Sanz. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 23(6) :477–482, 2002.
- [339] L. Mont, D. Tamborero, R. Elosua, I. Molina, B. Coll-Vinent, M. Sitges, B. Vidal, A. Scalise, A. Tejeira, A. Berruezo, J. Brugada, and G. Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*, 10(1) :15–20, 2008.
- [340] D. Montero, C. Diaz-Canestro, and C. Lundby. Endurance Training and VO₂max : Role of Maximal Cardiac Output and Oxygen Extraction. *Med Sci Sports Exerc*, 2015.
- [341] J. Moon, J. Shim, J. Park, H. Hwang, B. Joung, J. Ha, M. Lee, and H. Pak. Small left atrial volume is an independent predictor for fainting during head-up tilt test : The impact of intracardiac volume reserve in vasovagal syncope. *Int J Cardiol*, 2011.
- [342] S. C. Moore, A. V. Patel, C. E. Matthews, A. Berrington de Gonzalez, Y. Park, H. A. Katki, M. S. Linet, E. Weiderpass, K. Visvanathan, K. J. Helzlsouer, M. Thun, S. M. Gapstur, P. Hartge, and I. M. Lee. Leisure

time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality : a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*, 9(11) :e1001335, 2012.

- [343] B. Moorstein. Life expectancy of Ivy League rowing crews. *JAMA*, 205(106), 1968.
- [344] K. L. Moreau, A. J. Donato, D. R. Seals, F. A. Dinunno, S. D. Blackett, G. L. Hoetzer, C. A. Desouza, and H. Tanaka. Arterial intima-media thickness : site-specific associations with HRT and habitual exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(4) :H1409–17, 2002.
- [345] K. L. Moreau, A. E. Silver, F. A. Dinunno, and D. R. Seals. Habitual aerobic exercise is associated with smaller femoral artery intima-media thickness with age in healthy men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(5) :805–11, 2006.
- [346] T. Morikawa, S. Sagawa, R. Torii, Y. Endo, F. Yamazaki, and K. Shiraki. Hypovolemic intolerance to lower body negative pressure in female runners. *Med Sci Sports Exerc*, 33(12) :2058–64, 2001.
- [347] C. A. Morillo, G. J. Klein, D. L. Jones, and R. Yee. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*, 74(12) :1258–1262, 1994.
- [348] J. N. Morris, J. A. Heady, P. A. Raffle, C. G. Roberts, and J. W. Parks. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*, 265(6796) :1111–20 ; concl, 1953.
- [349] S. P. Mortensen, M. Nyberg, L. Gliemann, P. Thaning, B. Saltin, and Y. Hellsten. Exercise training modulates functional sympatholysis and alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in hypertensive and normotensive individuals. *J Physiol*, 592(Pt 14) :3063–73, 2014.
- [350] L. Mourot. *Régulation neurovégétative des fonctions cardiovasculaires. Etude lors de l'exercice, de l'entraînement, du surentraînement et lors de l'immersion*. PhD thesis, Université de Franche-Comté, Besançon, 2004.
- [351] N. Mousavi, A. Czarnecki, K. Kumar, N. Fallah-Rad, M. Lytwyn, S. Y. Han, A. Francis, J. R. Walker, I. D. Kirkpatrick, T. G. Neilan, S. Sharma, and D. S. Jassal. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am J Cardiol*, 103(10) :1467–72, 2009.
- [352] D. Mozaffarian, C. D. Furberg, B. M. Psaty, and D. Siscovick. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults : the cardiovascular health study. *Circulation*, 118(8) :800–7, 2008.
- [353] B. Mtinangi and R. Hainsworth. Effects of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. *Exp Physiol*, 84(1) :121–130, 1999.
- [354] B. L. Mtinangi and R. Hainsworth. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart*, 80(6) :596–600, 1998.
- [355] J. Myers, M. Prakash, V. Froelicher, D. Do, S. Partington, and J. Atwood. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 2002.
- [356] S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka, and A. Evangelisa. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 10(2) :165–93, 2009.
- [357] S. F. Nagueh, N. M. Lakkis, K. J. Middleton, r. Spencer, W. H., W. A. Zoghbi, and M. A. Quinones. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 99(2) :254–61, 1999.
- [358] S. F. Nagueh, K. J. Middleton, H. A. Kopelen, W. A. Zoghbi, and M. A. Quinones. Doppler tissue imaging : a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 30(6) :1527–33, 1997.
- [359] S. S. Najjar, S. P. Schulman, G. Gerstenblith, J. L. Fleg, D. A. Kass, F. O'Connor, L. C. Becker, and E. G. Lakatta. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol*, 44(3) :611–7, 2004.
- [360] A. J. Natali, L. A. Wilson, M. Peckham, D. L. Turner, S. M. Harrison, and E. White. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 541(3) :863–875, 2002.

- [361] T. G. Neilan, J. L. Januzzi, E. Lee-Lewandrowski, T. T. Ton-Nu, D. M. Yoerger, D. S. Jassal, K. B. Lewandrowski, A. J. Siegel, J. E. Marshall, P. S. Douglas, D. Lawlor, M. H. Picard, and M. J. Wood. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*, 114(22) :2325–33, 2006.
- [362] T. G. Neilan, D. M. Yoerger, P. S. Douglas, J. E. Marshall, E. F. Halpern, D. Lawlor, M. H. Picard, and M. J. Wood. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J*, 27(9) :1079–84, 2006.
- [363] M. E. Nelson, W. J. Rejeski, S. N. Blair, P. W. Duncan, J. O. Judge, A. C. King, C. A. Macera, and C. Castaneda-Sceppa. Physical activity and public health in older adults : recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39(8) :1435–45, 2007.
- [364] G. Neumayr, H. Gaenger, R. Pfister, W. Sturm, S. P. Schwarzacher, G. Eibl, G. Mitterbauer, and H. Hoertnagl. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol*, 87(3) :369–71, A10, 2001.
- [365] G. Neumayr, R. Pfister, H. Hoertnagl, G. Mitterbauer, W. Getzner, H. Ulmer, H. Gaenger, and M. Joannidis. The effect of marathon cycling on renal function. *Int J Sports Med*, 24(2) :131–7, 2003.
- [366] G. Neumayr, R. Pfister, H. Hoertnagl, G. Mitterbauer, W. Prokop, and M. Joannidis. Renal function and plasma volume following ultramarathon cycling. *Int J Sports Med*, 26(1) :2–8, 2005.
- [367] G. Neumayr, R. Pfister, G. Mitterbauer, G. Eibl, and H. Hoertnagl. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol*, 96(5) :732–5, 2005.
- [368] G. Neumayr, R. Pfister, G. Mitterbauer, A. Maurer, H. Gaenger, W. Sturm, and H. Hoertnagl. Effect of the "Race Across The Alps" in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. *Am J Cardiol*, 89(4) :484–6, 2002.
- [369] L. K. Newby, R. L. Jesse, J. D. Babb, R. H. Christenson, T. M. De Fer, G. A. Diamond, F. M. Fesmire, S. A. Geraci, B. J. Gersh, G. C. Larsen, S. Kaul, C. R. McKay, G. J. Philippides, and W. S. Weintraub. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations : a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 60(23) :2427–63, 2012.
- [370] K. Niemela, I. Palatsi, M. Ikaheimo, J. Airaksinen, and J. Takkunen. Impaired left ventricular diastolic function in athletes after utterly strenuous prolonged exercise. *Int J Sports Med*, 8(2) :61–5, 1987.
- [371] K. O. Niemela, I. J. Palatsi, M. J. Ikaheimo, J. T. Takkunen, and J. J. Vuori. Evidence of impaired left ventricular performance after an uninterrupted competitive 24 hour run. *Circulation*, 70(3) :350–6, 1984.
- [372] N. P. Nikitin, K. K. Witte, L. Ingle, A. L. Clark, T. A. Farnsworth, and J. G. Cleland. Longitudinal myocardial dysfunction in healthy older subjects as a manifestation of cardiac ageing. *Age Ageing*, 34(4) :343–9, 2005.
- [373] T. Noakes and M. Spedding. Olympics : Run for your life. *Nature*, 487(7407) :295–6, 2012.
- [374] T. D. Noakes, L. H. Opie, A. G. Rose, P. H. Kleynhans, N. J. Schepers, and R. Dowdeswell. Autopsy-proved coronary atherosclerosis in marathon runners. *N Engl J Med*, 301(2) :86–9, 1979.
- [375] J. Nolan, P. D. Batin, R. Andrews, S. J. Lindsay, P. Brooksby, M. Mullen, W. Baig, A. D. Flapan, A. Cowley, R. J. Prescott, J. M. Neilson, and K. A. Fox. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure : results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 98(15) :1510–1516, 1998.
- [376] C. K. Nordstrom, K. M. Dwyer, C. N. B. Merz, A. Shircore, and J. H. Dwyer. Leisure time physical activity and early atherosclerosis : the Los Angeles Atherosclerosis Study. *The American Journal of Medicine*, 115(1) :19–25, 2003.
- [377] R. J. Northcote, G. P. Canning, and D. Ballantyne. Electrocardiographic findings in male veteran endurance athletes. *Br Heart J*, 61(2) :155–60, 1989.

- [378] P. A. Noseworthy, R. Weiner, J. Kim, V. Keelara, F. Wang, B. Berkstresser, M. J. Wood, T. J. Wang, M. H. Picard, J. Hutter, A. M., C. Newton-Cheh, and A. L. Baggish. Early repolarization pattern in competitive athletes : clinical correlates and the effects of exercise training. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(4) :432–40, 2011.
- [379] S. Nottin, G. Doucende, I. Schuster, S. Tanguy, M. Dauzat, and P. Obert. Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2(4) :323–330, 2009.
- [380] S. Nottin, L.-D. Nguyen, M. Terbah, and P. Obert. Long-term endurance training does not prevent the age-related decrease in left ventricular relaxation properties. *Acta Physiol Scand*, 181(2) :209–215, 2004.
- [381] E. S. of Cardiology. 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. *Eur Heart J*, 17(3) :354–381, 1996.
- [382] P. Ofman, O. Khawaja, C. R. Rahilly-Tierney, A. Peralta, P. Hoffmeister, M. R. Reynolds, J. M. Gaziano, and L. Djousse. Regular physical activity and risk of atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(2) :252–6, 2013.
- [383] T. Ogawa, R. J. Spina, r. Martin, W. H., W. M. Kohrt, K. B. Schechtman, J. O. Holloszy, and A. A. Ehsani. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*, 86(2) :494–503, 1992.
- [384] S. Ogoh, P. J. Fadel, F. Monteiro, W. L. Wasmund, and P. B. Raven. Haemodynamic changes during neck pressure and suction in seated and supine positions. *J Physiol*, 540(Pt 2) :707–716, 2002.
- [385] S. Ogoh, S. Volianitis, P. Nissen, D. Wray, S. NH, and P. Raven. Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia : effect of aerobic fitness. *J Physiol*, 551(Pt 2) :601–608, 2003.
- [386] H. Ohba, H. Takada, H. Musha, J. Nagashima, N. Mori, T. Awaya, K. Omiya, and M. Murayama. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J*, 141(5) :751–8, 2001.
- [387] J. H. O’Keefe and C. J. Lavie. Run for your life ... at a comfortable speed and not too far. *Heart*, 99(8) :516–519, 2013.
- [388] J. H. O’Keefe, C. J. Lavie, and M. Guazzi. Part 1 : Potential Dangers of Extreme Endurance Exercise : How Much is Too Much? Part 2 : Screening of School-age Athletes. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014.
- [389] J. H. O’Keefe, H. R. Patil, C. J. Lavie, A. Magalski, R. A. Vogel, and P. A. McCullough. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc*, 87(6) :587–595, 2012.
- [390] L. Olde Nordkamp, W. Wieling, and N. van Dijk. Vasovagal syncope as a cause of syncope in long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 58(2) :199–200, 2011.
- [391] R. S. Oliveira, A. S. Leicht, D. Bishop, J. C. Barbero-Alvarez, and F. Y. Nakamura. Seasonal changes in physical performance and heart rate variability in high level futsal players. *Int J Sports Med*, 34(5) :424–30, 2013.
- [392] B. Olshansky and D. S. Cannom. Neither too fast nor too hot : keeping marathoners’ hearts alive during the race. *J Am Coll Cardiol*, 64(5) :470–1, 2014.
- [393] T. Oosthuyse, I. Avidon, I. Likuwa, and A. J. Woodiwiss. Progression of changes in left ventricular function during four days of simulated multi-stage cycling. *Eur J Appl Physiol*, 112(6) :2243–55, 2012.
- [394] A. Opdahl, B. Ambale Venkatesh, V. R. Fernandes, C. O. Wu, K. Nasir, E. Y. Choi, A. L. Almeida, B. Rosen, B. Carvalho, T. Edvardsen, D. A. Bluemke, and J. A. Lima. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure : MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 63(12) :1182–9, 2014.
- [395] T. Otsuki, S. Maeda, M. Iemitsu, Y. Saito, Y. Tanimura, R. Ajisaka, and T. Miyauchi. Systemic arterial compliance, systemic vascular resistance, and effective arterial elastance during exercise in endurance-trained men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295(1) :R228–35, 2008.

- [396] D. Oxborough, R. Shave, N. Middleton, G. Whyte, J. Forster, and K. George. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography*, 23(8) :635–41, 2006.
- [397] D. Oxborough, R. Shave, D. Warburton, K. Williams, A. Oxborough, S. Charlesworth, H. Foulds, M. D. Hoffman, K. Birch, and K. George. Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise : exploratory insights from conventional two-dimensional and speckle tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 4(3) :253–63, 2011.
- [398] D. Oxborough, G. Whyte, M. Wilson, R. O’Hanlon, K. Birch, R. Shave, G. Smith, R. Godfrey, S. Prasad, and K. George. A depression in left ventricular diastolic filling following prolonged strenuous exercise is associated with changes in left atrial mechanics. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(9) :968–76, 2010.
- [399] C. Pacchia, G. Kline, M. Hamdan, K. Clark, M. Clark, and M. Smith. Oscillatory vagal maneuvers produce ventricular entrainment in patients with atrial fibrillation. *Clin Auton Res*, 2011.
- [400] R. S. J. Paffenbarger, R. T. Hyde, A. L. Wing, and C. C. Hsieh. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*, 314(10) :605–613, 1986.
- [401] P. Palatini, L. Mos, M. Santonastaso, N. Zanatta, P. Mormino, F. Saladini, A. Bortolazzi, S. Cozzio, and G. Garavelli. Resting Heart Rate as a Predictor of Body Weight Gain in the Early Stage of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)*, 2010.
- [402] V. Palmieri, E. Arezzi, M. Sabatella, and A. Celentano. Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic function : a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*, 16(11) :1128–35, 2003.
- [403] V. Palmieri, B. Dahlof, V. DeQuattro, N. Sharpe, J. N. Bella, G. de Simone, M. Paranicas, D. Fishman, and R. B. Devereux. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function : the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol*, 34(5) :1625–1632, 1999.
- [404] V. Palmieri, F. Innocenti, R. Pini, and A. Celentano. Reproducibility of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in multicenter setting. *J Am Soc Echocardiogr*, 18(2) :99–106, 2005.
- [405] G. Paolisso, D. Manzella, M. Barbieri, M. R. Rizzo, A. Gambardella, and M. Varricchio. Baseline heart rate variability in healthy centenarians : differences compared with aged subjects (>75 years old). *Clin Sci (Lond)*, 97(5) :579–84, 1999.
- [406] G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo, and G. Mancia. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*, 25(6) :1276–1286, 1995.
- [407] L. Paul, C. E. Hastie, W. S. Li, C. Harrow, S. Muir, J. M. C. Connell, A. F. Dominiczak, G. T. McInnes, and S. Padmanabhan. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 55(2) :567–574, 2010.
- [408] G. Pela, A. Crocamo, M. Li Calzi, M. Gianfreda, M. I. Gioia, F. Visioli, P. Pattoneri, D. Corradi, M. Goldoni, and A. Montanari. Sex-related differences in left ventricular structure in early adolescent non-professional athletes. *Eur J Prev Cardiol*, 2015.
- [409] A. Pelliccia, N. Kinoshita, C. Pisicchio, F. Quattrini, F. M. Dipaolo, R. Ciardo, B. Di Giacinto, E. Guerra, E. De Blasiis, M. Casasco, F. Culasso, and B. J. Maron. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol*, 55(15) :1619–25, 2010.
- [410] A. Pelliccia, B. J. Maron, F. Culasso, F. M. Di Paolo, A. Spataro, A. Biffi, G. Caselli, and P. Piovano. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation*, 102(3) :278–84, 2000.
- [411] A. Pelliccia, B. J. Maron, R. De Luca, F. M. Di Paolo, A. Spataro, and F. Culasso. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*, 105(8) :944–949, 2002.
- [412] A. Pelliccia, B. J. Maron, F. M. Di Paolo, A. Biffi, F. M. Quattrini, C. Pisicchio, A. Roselli, S. Caselli, and F. Culasso. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*, 46(4) :690–6, 2005.

- [413] R. F. Percy, D. A. Conetta, and A. B. Miller. Echocardiographic assessment of the left ventricle of endurance athletes just before and after exercise. *Am J Cardiol*, 65(16) :1140–4, 1990.
- [414] H. Perrault, F. Peronnet, R. Lebeau, and R. A. Nadeau. Echocardiographic assessment of left ventricular performance before and after marathon running. *Am Heart J*, 112(5) :1026–31, 1986.
- [415] G. Piccirillo, C. Naso, A. Moise, M. Lionetti, M. Nocco, S. Di Carlo, T. De Laurentis, D. Magri, M. Cacciafesta, and V. Marigliano. Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope. *Clin Sci (Lond)*, 107(1) :55–61, 2004.
- [416] M. V. Pitzalis, F. Mastropasqua, F. Massari, A. Passantino, P. Totaro, C. Forleo, and P. Rizzon. Heart rate dependency of premature ventricular contractions. Correlation between electrocardiographic monitoring and exercise-related patterns. *Eur Heart J*, 18(10) :1642–8, 1997.
- [417] B. M. Pluim, A. H. Zwinderman, A. van der Laarse, and E. E. van der Wall. The athlete’s heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, 101(3) :336–344, 2000.
- [418] M. Popovic, S. Puchner, G. Endler, C. Foraschik, E. Minar, and R. A. Bucek. The effects of endurance and recreational exercise on subclinical evidence of atherosclerosis in young adults. *Am J Med Sci*, 339(4) :332–6, 2010.
- [419] A. Prasad, Z. B. Popovic, A. Arbab-Zadeh, Q. Fu, D. Palmer, E. Dijk, N. L. Greenberg, M. J. Garcia, J. D. Thomas, and B. D. Levine. The effects of aging and physical activity on Doppler measures of diastolic function. *Am J Cardiol*, 99(12) :1629–36, 2007.
- [420] J. V. Quinn. Syncope and presyncope : same mechanism, causes, and concern. *Ann Emerg Med*, 65(3) :277–8, 2015.
- [421] J. F. Ramirez-Villegas, E. Lam-Espinosa, D. F. Ramirez-Moreno, P. C. Calvo-Echeverry, and W. Agredo-Rodriguez. Heart rate variability dynamics for the prognosis of cardiovascular risk. *PLoS One*, 6(2) :e17060, 2011.
- [422] R. T. Ras, M. T. Streppel, R. Draijer, and P. L. Zock. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction : a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*, 168(1) :344–51, 2013.
- [423] R. Rauramaa, T. Rankinen, P. Tuomainen, S. Vaisanen, and M. Mercuri. Inverse relationship between cardiorespiratory fitness and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 112(2) :213–21, 1995.
- [424] P. B. Raven and J. A. Pawelczyk. Chronic endurance exercise training : a condition of inadequate blood pressure regulation and reduced tolerance to LBNP. *Med Sci Sports Exerc*, 25(6) :713–721, 1993.
- [425] P. B. Raven, D. Rohm-Young, and C. G. Blomqvist. Physical fitness and cardiovascular response to lower body negative pressure. *J Appl Physiol*, 56(1) :138–144, 1984.
- [426] S. Regwan, E. A. Hulten, S. Martinho, J. Slim, T. C. Villines, J. Mitchell, and A. M. Slim. Marathon running as a cause of troponin elevation : a systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*, 23(5) :443–50, 2010.
- [427] J. C. Reil, M. Hohl, G. H. Reil, H. L. Granzier, M. T. Kratz, A. Kazakov, P. Fries, A. Muller, M. Lenski, F. Custodis, S. Graber, G. Frohlig, P. Steendijk, H. R. Neuburger, and M. Bohm. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 34(36) :2839–49, 2013.
- [428] T. Reybrouck, H. Heidbuchel, F. Van de Werf, and H. Ector. Tilt training : a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23(4 Pt 1) :493–8, 2000.
- [429] T. Rice, P. An, J. Gagnon, A. Leon, J. Skinner, J. Wilmore, C. Bouchard, and D. Rao. Heritability of HR and BP response to exercise training in the HERITAGE Family Study. ERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*, 34(6) :972–979, 2002.
- [430] E. Riesenkampff, L. Mengelkamp, M. Mueller, S. Kropf, H. Abdul-Khaliq, S. Sarikouch, P. Beerbaum, R. Hetzer, P. Steendijk, F. Berger, and T. Kuehne. Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299(2) :H364–71, 2010.
- [431] N. Rifai, P. S. Douglas, M. O’Toole, E. Rimm, and G. S. Ginsburg. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol*, 83(7) :1085–9, 1999.

- [432] C. Rimensberger, F. Carlen, N. Brugger, C. Seiler, and M. Wilhelm. Right ventricular adaptations and arrhythmias in amateur ultra-endurance athletes. *Br J Sports Med*, 2013.
- [433] M. R. Rinder, R. J. Spina, and A. A. Ehsani. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol (1985)*, 88(2) :761–6, 2000.
- [434] P. Robach, R. C. Boisson, L. Vincent, C. Lundby, S. Moutereau, L. Gergele, N. Michel, E. Duthil, L. Feasson, and G. Y. Millet. Hemolysis induced by an extreme mountain ultra-marathon is not associated with a decrease in total red blood cell volume. *Scand J Med Sci Sports*, 24(1) :18–27, 2014.
- [435] K. Roecker, H. Striegel, and H. H. Dickhuth. Heart-rate recommendations : transfer between running and cycling exercise? *Int J Sports Med*, 24(3) :173–8, 2003.
- [436] C. Roman, S. Bruley des Varannes, L. Muresan, A. Picos, and D. L. Dumitrascu. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease : a comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 20(28) :9592–9, 2014.
- [437] J. Romme, N. van Dijk, I. Go-Schon, G. Casteelen, W. Wieling, and J. Reitsma. Association between psychological complaints and recurrence of vasovagal syncope. *Clin Auton Res*, 2011.
- [438] F. R. Roque, R. Hernanz, M. Salaiques, and A. M. Briones. Exercise training and cardiometabolic diseases : focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep*, 15(3) :204–14, 2013.
- [439] R. Rosso, E. Glikson, B. Belhassen, A. Katz, A. Halkin, A. Steinvil, and S. Viskin. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization" : the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 9(2) :225–9, 2012.
- [440] R. Rost. The athlete's heart. Historical perspectives—solved and unsolved problems. *Cardiol Clin*, 15(3) :493–512, 1997.
- [441] W. J. Rowe. A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. *Chest*, 99(5) :1306–8, 1991.
- [442] W. J. Rowe. Extraordinary unremitting endurance exercise and permanent injury to normal heart. *Lancet*, 340(8821) :712–4, 1992.
- [443] W. J. Rowe. Endurance exercise and injury to the heart. *Sports Med*, 16(2) :73–9, 1993.
- [444] T. W. Rowland and M. E. Willers. Reproducibility of Doppler measures of ventricular function during maximal upright cycling. *Cardiol Young*, 20(6) :676–9, 2010.
- [445] N. J. Rowley, E. A. Dawson, G. K. Birk, N. T. Cable, K. George, G. Whyte, D. H. Thijssen, and D. J. Green. Exercise and arterial adaptation in humans : uncoupling localized and systemic effects. *J Appl Physiol (1985)*, 110(5) :1190–5, 2011.
- [446] N. J. Rowley, E. A. Dawson, M. T. Hopman, K. P. George, G. P. Whyte, D. H. Thijssen, and D. J. Green. Conduit diameter and wall remodeling in elite athletes and spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc*, 44(5) :844–9, 2012.
- [447] J. R. Ruiz, M. Joyner, and A. Lucia. CrossTalk opposing view : Prolonged intense exercise does not lead to cardiac damage. *J Physiol*, 591(Pt 20) :4943–5, 2013.
- [448] J. R. Ruiz, M. Moran, J. Arenas, and A. Lucia. Strenuous endurance exercise improves life expectancy : it's in our genes. *British Journal of Sports Medicine*, 45(3) :159–161, 2011.
- [449] T. M. Rywik, M. R. Blackman, A. R. Yataco, P. V. Vaitkevicius, R. C. Zink, E. H. Cottrell, J. G. Wright, L. I. Katznel, and J. L. Fleg. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol (1985)*, 87(6) :2136–42, 1999.
- [450] J. Sacha. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. *Front Physiol*, 4 :306, 2013.
- [451] J. Sacha, S. Barabach, G. Statkiewicz-Barabach, K. Sacha, A. Muller, J. Piskorski, P. Barthel, and G. Schmidt. How to strengthen or weaken the HRV dependence on heart rate—description of the method and its perspectives. *Int J Cardiol*, 168(2) :1660–3, 2013.
- [452] J. Sacha and W. Pluta. Alterations of an average heart rate change heart rate variability due to mathematical reasons. *Int J Cardiol*, 128(3) :444–7, 2008.

- [453] J. Sacha, J. Sobon, K. Sacha, and S. Barabach. Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis. *Int J Cardiol*, 168(4) :4257–9, 2013.
- [454] A. Sahlen, K. Shahgaldi, P. Aagaard, A. Manouras, R. Winter, and F. Braunschweig. Altered ventriculo-arterial coupling during exercise in athletes releasing biomarkers after endurance running. *Eur J Appl Physiol*, 112(12) :4069–79, 2012.
- [455] P. Saklani, A. Krahn, and G. Klein. Syncope. *Circulation*, 127(12) :1330–9, 2013.
- [456] F. Sanchis-Gomar, N. Garatachea, P. Catalan, M. Lopez, A. Lucia, and E. Serrano-Ostariz. Strenuous endurance exercise and right ventricular systolic function : No evidence of long-term sequelae. *Int J Cardiol*, 179 :297–8, 2015.
- [457] F. Sanchis-Gomar, G. Olaso-Gonzalez, D. Corella, M. C. Gomez-Cabrera, and J. Vina. Increased average longevity among the "Tour de France" cyclists. *Int J Sports Med*, 32(8) :644–647, 2011.
- [458] F. Sanchis-Gomar, H. Pareja-Galeano, A. Santos-Lozano, C. Fiuza-Luces, N. Garatachea, and A. Lucia. Long-term strenuous endurance exercise and the right ventricle : Is it a real matter of concern? *Canadian Journal of Cardiology*, 2015.
- [459] F. Sanchis-Gomar, H. Pareja-Galeano, A. Santos-Lozano, C. Fiuza-Luces, N. Garatachea, and A. Lucia. Strenuous Exercise Worse Than Sedentarism? *J Am Coll Cardiol*, 65(24) :2673–4, 2015.
- [460] J. E. Sanderson. Limitations of heart rate variability measurements. *Am J Cardiol*, 74(4) :417, 1994.
- [461] L. Santini, A. Capria, V. Brusca, A. Violo, F. Smurra, I. Scarfo, G. Forleo, L. Papavasileiou, M. Borzi, and F. Romeo. An Increased Endothelial-Independent Vasodilation Is the Hallmark of the Neurally Mediated Syncope. *Clin Cardiol*, 2011.
- [462] D. Sapoznikov, M. H. Luria, and M. S. Gotsman. Changes in sinus RR interval patterns preceding ventricular ectopic beats : assessment with rate enhancement and dynamic heart rate trends. *Int J Cardiol*, 69(2) :217–24, 1999.
- [463] S. Sarna, T. Sahi, M. Koskenvuo, and J. Kaprio. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 25(2) :237–244, 1993.
- [464] D. Schafer, G. F. Gjerdalen, E. E. Solberg, M. Khokhlova, V. Badtieva, D. Herzig, L. D. Trachsel, P. Noack, L. Karavirta, P. Eser, H. Saner, and M. Wilhelm. Sex differences in heart rate variability : a longitudinal study in international elite cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol*, 2015.
- [465] J. Scharhag, G. Schneider, A. Urhausen, V. Rochette, B. Kramann, and W. Kindermann. Athlete's heart : right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 40(10) :1856–63, 2002.
- [466] J. Scharhag, A. Urhausen, G. Schneider, M. Herrmann, K. Schumacher, M. Haschke, A. Krieg, T. Meyer, W. Herrmann, and W. Kindermann. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(3) :388–97, 2006.
- [467] J. Scharhag, A. Urhausen, G. Schneider, M. Herrmann, K. Schumacher, M. Haschke, A. Krieg, T. Meyer, W. Herrmann, and W. Kindermann. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(3) :388–97, 2006.
- [468] S. Schattke, Y. Xing, J. Lock, L. Brechtel, S. Schroeckh, S. Spethmann, G. Baumann, A. C. Borges, and F. Knebel. Increased longitudinal contractility and diastolic function at rest in well-trained amateur Marathon runners : a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*, 12 :11, 2014.
- [469] S. H. Schirmer, D. N. Millenaar, C. Werner, L. Schuh, A. Degen, S. I. Bettink, P. Lipp, N. van Rooijen, T. Meyer, M. Bohm, and U. Laufs. Exercise Promotes Collateral Artery Growth Mediated by Monocytic Nitric Oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015.
- [470] J. F. Schmidt, T. R. Andersen, L. J. Andersen, M. B. Randers, T. Hornstrup, P. R. Hansen, J. Bangsbo, and P. Krstrup. Cardiovascular function is better in veteran football players than age-matched untrained elderly healthy men. *Scand J Med Sci Sports*, 25(1) :61–9, 2015.

- [471] F. Schnell, E. Donal, A. Bernard-Brunet, A. Reynaud, M. G. Wilson, C. Thebault, C. Ridard, P. Mabo, and F. Carre. Strain analysis during exercise in patients with left ventricular hypertrophy : impact of etiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 26(10) :1163–9, 2013.
- [472] P. Schnohr, J. H. O’Keefe, J. L. Marott, P. Lange, and G. B. Jensen. Dose of Jogging and Long-Term Mortality. *J American Coll Cardiol*, 65(5) :411–419, 2015.
- [473] G. Schuler, V. Adams, and Y. Goto. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease : results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*, 34(24) :1790–9, 2013.
- [474] P. J. Schwartz, M. T. La Rovere, and E. Vanoli. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*, 85(1 Suppl) :I77–91, 1992.
- [475] A. S. Scott, A. Eberhard, D. Ofir, G. Benchetrit, T. P. Dinh, P. Calabrese, V. Lesiuk, and H. Perrault. Enhanced cardiac vagal efferent activity does not explain training-induced bradycardia. *Auton Neurosci*, 112(1-2) :60–8, 2004.
- [476] D. R. Seals, J. M. Hagberg, R. J. Spina, M. A. Rogers, K. B. Schechtman, and A. A. Ehsani. Enhanced left ventricular performance in endurance trained older men. *Circulation*, 89(1) :198–205, 1994.
- [477] D. R. Seals, M. A. Rogers, J. M. Hagberg, C. Yamamoto, P. E. Cryer, and A. A. Ehsani. Left ventricular dysfunction after prolonged strenuous exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol*, 61(11) :875–9, 1988.
- [478] H. Senzaki, C. H. Chen, and D. A. Kass. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation*, 94(10) :2497–506, 1996.
- [479] R. Serra-Grima, T. Puig, M. Donate, I. Gich, and J. Ramon. Long-term follow-up of bradycardia in elite athletes. *Int J Sports Med*, 29(11) :934–7, 2008.
- [480] K. M. Shafer, L. Janssen, G. Carrick-Ranson, S. Rahmani, D. Palmer, N. Fujimoto, S. Livingston, S. A. Matulevicius, L. W. Forbess, B. Brickner, and B. D. Levine. Cardiovascular response to exercise training in the systemic right ventricle of adults with transposition of the great arteries. *J Physiol*, 2015.
- [481] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr. A healthy heart is not a metronome : an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*, 5 :1040, 2014.
- [482] Y. Shalev, R. Gal, P. J. Tchou, A. J. Anderson, B. Avitall, M. Akhtar, and M. R. Jazayeri. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*, 18(3) :746–751, 1991.
- [483] S. Sharma, A. Merghani, and L. Mont. Exercise and the heart : the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*, 2015.
- [484] S. Sharma and A. Zaidi. Exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : fact or fallacy ? *Eur Heart J*, 33(8) :938–40, 2012.
- [485] R. Shave, A. Baggish, K. George, M. Wood, J. Scharhag, G. Whyte, D. Gaze, and P. D. Thompson. Exercise-induced cardiac troponin elevation : evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*, 56(3) :169–76, 2010.
- [486] R. Shave, E. Dawson, G. Whyte, K. George, D. Ball, P. Collinson, and D. Gaze. The cardiospecificity of the third-generation cTnT assay after exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*, 34(4) :651–4, 2002.
- [487] R. Shave, E. Dawson, G. Whyte, K. George, D. Gaze, and P. Collinson. Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 36(7) :1098–1103, 2004.
- [488] R. Shave, K. P. George, G. Atkinson, E. Hart, N. Middleton, G. Whyte, D. Gaze, and P. O. Collinson. Exercise-induced cardiac troponin T release : a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 39(12) :2099–106, 2007.
- [489] R. E. Shave, E. Dawson, G. Whyte, K. George, D. Ball, D. C. Gaze, and P. O. Collinson. Evidence of exercise-induced cardiac dysfunction and elevated cTnT in separate cohorts competing in an ultra-endurance mountain marathon race. *Int J Sports Med*, 23(7) :489–94, 2002.

- [490] R. E. Shave, G. P. Whyte, K. George, D. C. Gaze, and P. O. Collinson. Prolonged exercise should be considered alongside typical symptoms of acute myocardial infarction when evaluating increases in cardiac troponin T. *Heart*, 91(9) :1219–20, 2005.
- [491] N. Sheikh, M. Papadakis, S. Ghani, A. Zaidi, S. Gati, P. E. Adami, F. Carre, F. Schnell, M. Wilson, P. Avila, W. McKenna, and S. Sharma. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*, 129(16) :1637–49, 2014.
- [492] N. Sheikh and S. Sharma. A young athlete with bradycardia. *BMJ*, 347 :f4258, 2013.
- [493] X. Shi, J. M. Andresen, J. T. Potts, B. H. Foresman, S. A. Stern, and P. B. Raven. Aortic baroreflex control of heart rate during hypertensive stimuli : effect of fitness. *J Appl Physiol*, 74(4) :1555–1562, 1993.
- [494] X. Shi, C. G. Crandall, J. T. Potts, J. W. Williamson, B. H. Foresman, and P. B. Raven. A diminished aortic-cardiac reflex during hypotension in aerobically fit young men. *Med Sci Sports Exerc*, 25(9) :1024–1030, 1993.
- [495] X. Shi, G. H. Stevens, B. H. Foresman, S. A. Stern, and P. B. Raven. Autonomic nervous system control of the heart : endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 27(10) :1406–13, 1995.
- [496] S. Shibata, J. L. Hastings, A. Prasad, Q. Fu, K. Okazaki, M. D. Palmer, R. Zhang, and B. D. Levine. ‘Dynamic’ Starling mechanism : effects of ageing and physical fitness on ventricular-arterial coupling. *J Physiol*, 586(7) :1951–62, 2008.
- [497] S. Shibata and B. D. Levine. Biological aortic age derived from the arterial pressure waveform. *J Appl Physiol (1985)*, 110(4) :981–7, 2011.
- [498] K. Shin, H. Minamitani, S. Onishi, H. Yamazaki, and M. Lee. Autonomic differences between athletes and nonathletes : spectral analysis approach. *Med Sci Sports Exerc*, 29(11) :1482–1490, 1997.
- [499] R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, A. Evangelista, J. Kasprzak, P. Lancellotti, D. Poldermans, J. U. Voigt, J. L. Zamorano, and E. European Association of. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary : European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*, 30(3) :278–89, 2009.
- [500] A. J. Siegel, M. Sholar, J. Yang, E. Dhanak, and K. B. Lewandrowski. Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition : is the myocardium stunned ? *Cardiology*, 88(6) :487–91, 1997.
- [501] Z. Simsek, M. Hakan Tas, H. Degirmenci, A. Gokhan Yazici, E. Ipek, H. Duman, F. Gundogdu, S. Karakelleoglu, and H. Senocak. Speckle tracking echocardiographic analysis of left ventricular systolic and diastolic functions of young elite athletes with eccentric and concentric type of cardiac remodeling. *Echocardiography*, 30(10) :1202–8, 2013.
- [502] Z. Simsek, M. H. Tas, E. Gunay, and H. Degirmenci. Speckle-tracking echocardiographic imaging of the right ventricular systolic and diastolic parameters in chronic exercise. *Int J Cardiovasc Imaging*, 29(6) :1265–71, 2013.
- [503] A. J. Singer, J. Thode, H. C., W. F. t. Peacock, J. E. Hollander, D. Diercks, R. Birkhahn, N. Shapiro, T. Glynn, R. Nowack, B. Safdar, C. Miller, E. Lewandrowski, J. Nagurney, and M. Investigators. The association between self-reported exercise intensity and acute coronary syndrome in emergency department chest pain patients. *J Emerg Med*, 44(1) :17–22, 2013.
- [504] D. H. Singer, G. J. Martin, N. Magid, J. S. Weiss, J. W. Schaad, R. Kehoe, T. Zheutlin, D. J. Fintel, A. M. Hsieh, and M. Lesch. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol*, 21 Suppl :S46–55, 1988.
- [505] O. A. Smiseth and H. Ihlen. Strain rate imaging : why do we need it ? *J Am Coll Cardiol*, 42(9) :1584–6, 2003.
- [506] A. A. Smit, J. R. Halliwill, P. A. Low, and W. Wieling. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol*, 519 Pt 1 :1–10, 1999.
- [507] M. L. Smith, H. M. Graitzer, D. L. Hudson, and P. B. Raven. Baroreflex function in endurance- and static exercise-trained men. *J Appl Physiol*, 64(2) :585–591, 1988.

- [508] M. L. Smith, D. L. Hudson, H. M. Graitzer, and P. B. Raven. Exercise training bradycardia : the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc*, 21(1) :40–44, 1989.
- [509] M. L. Smith and P. B. Raven. Cardiovascular responses to lower body negative pressure in endurance and static exercise-trained men. *Med Sci Sports Exerc*, 18(5) :545–550, 1986.
- [510] S. A. Smith, R. G. Querry, P. J. Fadel, R. M. Welch-O’Connor, A. Olivencia-Yurvati, X. Shi, and P. B. Raven. Differential baroreflex control of heart rate in sedentary and aerobically fit individuals. *Med Sci Sports Exerc*, 32(8) :1419–1430, 2000.
- [511] L. Soares-Miranda, J. Sattelmair, P. Chaves, G. E. Duncan, D. S. Siscovick, P. K. Stein, and D. Mozaffarian. Physical activity and heart rate variability in older adults : the cardiovascular health study. *Circulation*, 129(21) :2100–10, 2014.
- [512] E. Z. Soliman, M. A. Elsalam, and Y. Li. The relationship between high resting heart rate and ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24 h electrocardiographic recording. *Europace*, 12(2) :261–265, 2010.
- [513] A. V. Sorokin, C. G. Araujo, S. Zweibel, and P. D. Thompson. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med*, 45(3) :185–8, 2011.
- [514] E. P. Souza Neto, J. Neidecker, and J. J. Lehot. [To understand blood pressure and heart rate variability]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 22(5) :425–452, 2003.
- [515] R. J. Spina, T. R. Miller, W. H. Bogenhagen, K. B. Schechtman, and A. A. Ehsani. Gender-related differences in left ventricular filling dynamics in older subjects after endurance exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51(3) :B232–7, 1996.
- [516] J. S. Sra, M. R. Jazayeri, B. Avitall, A. Dhala, S. Deshpande, Z. Blanck, and M. Akhtar. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med*, 328(15) :1085–1090, 1993.
- [517] J. W. Starnes and D. K. Bowles. Role of exercise in the cause and prevention of cardiac dysfunction. *Exerc Sport Sci Rev*, 23 :349–73, 1995.
- [518] P. K. Stein, P. P. Domitrovich, N. Hui, P. Rautaharju, and J. Gottdiener. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability : results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16(9) :954–959, 2005.
- [519] R. Stein, C. M. Medeiros, G. A. Rosito, L. I. Zimmerman, and J. P. Ribeiro. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol*, 39(6) :1033–8, 2002.
- [520] R. Stein, R. S. Moraes, A. V. Cavalcanti, E. L. Ferlin, L. I. Zimmerman, and J. P. Ribeiro. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes : contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol*, 82(1-2) :155–157, 2000.
- [521] C. D. Steinback, D. D. O’Leary, J. Bakker, A. D. Cechetto, H. M. Ladak, and J. K. Shoemaker. Carotid distensibility, baroreflex sensitivity, and orthostatic stress. *J Appl Physiol*, 99(1) :64–70, 2005.
- [522] G. H. Stevens, B. H. Foresman, X. Shi, S. A. Stern, and P. B. Raven. Reduction in LBNP tolerance following prolonged endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 24(11) :1235–1244, 1992.
- [523] M. K. Stickland, R. C. Welsh, S. R. Petersen, J. V. Tyberg, W. D. Anderson, R. L. Jones, D. A. Taylor, M. Bouffard, and M. J. Haykowsky. Does fitness level modulate the cardiovascular hemodynamic response to exercise? *J Appl Physiol (1985)*, 100(6) :1895–901, 2006.
- [524] R. Stones, R. Billeter, H. Zhang, S. Harrison, and E. White. The role of transient outward K⁺ current in electrical remodelling induced by voluntary exercise in female rat hearts. *Basic Res Cardiol*, 104(6) :643–52, 2009.
- [525] J. R. Stratton, W. C. Levy, M. D. Cerqueira, R. S. Schwartz, and I. B. Abrass. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation*, 89(4) :1648–1655, 1994.
- [526] H. C. Strauss, J. T. Bigger, A. L. Saroff, and E. G. Giardina. Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, 53(5) :763–776, 1976.
- [527] J. A. Suaya, W. B. Stason, P. A. Ades, S. L. Normand, and D. S. Shepard. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*, 54(1) :25–33, 2009.

- [528] B. C. Sun, G. Costantino, F. Barbic, I. Bossi, G. Casazza, F. Dipaola, D. McDermott, J. Quinn, M. Reed, R. S. Sheldon, M. Solbiati, V. Thiruganasambandamoorthy, A. D. Krahn, D. Beach, N. Bodemer, M. Brignole, I. Casagrande, P. Duca, G. Falavigna, R. Ippoliti, N. Montano, B. Olshansky, S. R. Raj, M. H. Ruwald, W. K. Shen, I. Stiell, A. Ungar, J. G. van Dijk, N. van Dijk, W. Wieling, and R. Furlan. Priorities for Emergency Department Syncope Research. *Ann Emerg Med*, 2014.
- [529] K. Sunagawa, W. L. Maughan, D. Burkoff, and K. Sagawa. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*, 245(5 Pt 1) :H773–80, 1983.
- [530] P. Sundblad and B. Wrane. Influence of posture on left ventricular long- and short-axis shortening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(4) :H1302–6, 2002.
- [531] R. Sutton. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(4) :339–44, 2013.
- [532] R. Sutton and M. Brignole. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing : hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J*, 35(33) :2211–2, 2014.
- [533] R. Sutton, M. Peterson, M. Brignole, A. Raviele, C. Menozzi, and P. Giani. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*, 3 :180–183, 1992.
- [534] R. Sutton, A. Ungar, P. Sgobino, V. Russo, R. Massa, D. Melissano, X. Beiras, N. Bottoni, H. H. Ebert, M. Francese, M. Jorfida, S. Giuli, A. Moya, D. Andresen, and M. Brignole. Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole : effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry. *Europace*, 2014.
- [535] D. P. Swain and B. A. Franklin. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol*, 97(1) :141–7, 2006.
- [536] D. R. Swanson. Atrial fibrillation in athletes : implicit literature-based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Med Hypotheses*, 66(6) :1085–92, 2006.
- [537] D. R. Swanson. Running, esophageal acid reflux, and atrial fibrillation : a chain of events linked by evidence from separate medical literatures. *Med Hypotheses*, 71(2) :178–85, 2008.
- [538] S. Taddei, F. Galetta, A. Viridis, L. Ghiadoni, G. Salvetti, F. Franzoni, C. Giusti, and A. Salvetti. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*, 101(25) :2896–901, 2000.
- [539] H. Tanaka, C. A. DeSouza, and D. R. Seals. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18(1) :127–32, 1998.
- [540] H. Tanaka, F. A. Dinunno, K. D. Monahan, C. M. Clevenger, C. A. DeSouza, and D. R. Seals. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102(11) :1270–1275, 2000.
- [541] H. Tanaka, D. R. Seals, K. D. Monahan, C. M. Clevenger, C. A. DeSouza, and F. A. Dinunno. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *J Appl Physiol (1985)*, 92(4) :1458–64, 2002.
- [542] I. Taneja, C. Moran, M. S. Medow, J. L. Glover, L. D. Montgomery, and J. M. Stewart. Differential effects of lower body negative pressure and upright tilt on splanchnic blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(3) :H1420–6, 2007.
- [543] V. K. Tanguturi, P. A. Noseworthy, C. Newton-Cheh, and A. L. Baggish. The electrocardiographic early repolarization pattern in athletes : normal variant or sudden death risk factor ? *Sports Med*, 42(5) :359–66, 2012.
- [544] A. Tanindi and M. Cemri. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag*, 7 :597–603, 2011.
- [545] D. Task Force for the, S. Management of, C. European Society of, A. European Heart Rhythm, A. Heart Failure, S. Heart Rhythm, A. Moya, R. Sutton, F. Ammirati, J. J. Blanc, M. Brignole, J. B. Dahm, J. C. Deharo, J. Gajek, K. Gjesdal, A. Krahn, M. Massin, M. Pepi, T. Pezawas, R. Ruiz Granell, F. Sarasin, A. Ungar, J. G. van Dijk, E. P. Walma, and W. Wieling. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*, 30(21) :2631–71, 2009.

- [546] B. A. Taylor, A. L. Zaleski, J. A. Capizzi, K. D. Ballard, C. Troyanos, A. L. Baggish, P. A. D’Hemecourt, M. R. Dada, and P. D. Thompson. Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. *BMJ Open*, 4(2) :e004498, 2014.
- [547] A. J. Teske, N. H. Prakken, B. W. De Boeck, B. K. Velthuis, P. A. Doevendans, and M. J. Cramer. Effect of long term and intensive endurance training in athletes on the age related decline in left and right ventricular diastolic function as assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 104(8) :1145–51, 2009.
- [548] A. J. Teske, N. H. Prakken, B. W. De Boeck, B. K. Velthuis, E. P. Martens, P. A. Doevendans, and M. J. Cramer. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J*, 30(8) :969–77, 2009.
- [549] P. Thavendiranathan, A. D. Grant, T. Negishi, J. C. Plana, Z. B. Popovic, and T. H. Marwick. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes : application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 61(1) :77–84, 2013.
- [550] J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, and J. F. Brosschot. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, 141(2) :122–131, 2010.
- [551] D. H. Thijssen, N. T. Cable, and D. J. Green. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond)*, 122(7) :311–22, 2012.
- [552] D. H. Thijssen, E. A. Dawson, I. C. van den Munckhof, T. M. Tinken, E. den Drijver, N. Hopkins, N. T. Cable, and D. J. Green. Exercise-mediated changes in conduit artery wall thickness in humans : role of shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(1) :H241–6, 2011.
- [553] D. H. Thijssen, P. C. de Groot, P. Smits, and M. T. Hopman. Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiol (Oxf)*, 190(3) :221–8, 2007.
- [554] D. H. Thijssen, G. A. Rongen, A. van Dijk, P. Smits, and M. T. Hopman. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 103(3) :852–7, 2007.
- [555] V. Thiruganasambandamoorthy, I. G. Stiell, G. A. Wells, A. Vaidyanathan, M. Mukarram, and M. Taljaard. Outcomes in Presyncope Patients : A Prospective Cohort Study. *Ann Emerg Med*, 2014.
- [556] D. P. Thomas, T. A. Cotter, X. Li, R. J. McCormick, and L. E. Gosselin. Exercise training attenuates aging-associated increases in collagen and collagen crosslinking of the left but not the right ventricle in the rat. *Eur J Appl Physiol*, 85(1-2) :164–9, 2001.
- [557] P. D. Thompson. Cardiovascular adaptations to marathon running : the marathoner’s heart. *Sports Med*, 37(4-5) :444–7, 2007.
- [558] K. Thygesen, J. Mair, H. Katus, M. Plebani, P. Venge, P. Collinson, B. Lindahl, E. Giannitsis, Y. Hasin, M. Galvani, M. Tubaro, J. S. Alpert, L. M. Biasucci, W. Koenig, C. Mueller, K. Huber, C. Hamm, and A. S. Jaffe. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31(18) :2197–204, 2010.
- [559] J. T. Tikkanen, O. Anttonen, M. J. Junttila, A. L. Aro, T. Kerola, H. A. Rissanen, A. Reunanen, and H. V. Huikuri. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 361(26) :2529–37, 2009.
- [560] T. M. Tinken, D. H. Thijssen, M. A. Black, N. T. Cable, and D. J. Green. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *J Physiol*, 586(Pt 20) :5003–12, 2008.
- [561] T. M. Tinken, D. H. Thijssen, N. Hopkins, E. A. Dawson, N. T. Cable, and D. J. Green. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*, 55(2) :312–8, 2010.
- [562] J. E. Trivax, B. A. Franklin, J. A. Goldstein, K. M. Chinnaiyan, M. J. Gallagher, A. T. deJong, J. M. Colar, D. E. Haines, and P. A. McCullough. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol (1985)*, 108(5) :1148–53, 2010.
- [563] H. Tsuji, M. G. Larson, F. J. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, C. L. Feldman, and D. Levy. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 94(11) :2850–2855, 1996.

- [564] M. K. Turagam, P. Velagapudi, and A. G. Kocheril. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol*, 109(2) :296–302, 2012.
- [565] M. T. Upton, S. K. Rerych, J. Roebach, J. R., G. E. Newman, J. Douglas, J. M., A. G. Wallace, and R. H. Jones. Effect of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am J Cardiol*, 45(6) :1154–60, 1980.
- [566] A. Urhausen, J. Scharhag, M. Herrmann, and W. Kindermann. Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events. *Am J Cardiol*, 94(5) :696–8, 2004.
- [567] J. J. van Lieshout. Exercise training and orthostatic intolerance : a paradox? *J Physiol*, 551(Pt 2) :401, 2003.
- [568] J. L. Vanoverschelde, L. T. Younis, J. A. Melin, R. Vanbutsele, B. Leclercq, A. R. Robert, J. R. Cosyns, and J. M. Detry. Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 70(3) :1356–63, 1991.
- [569] T. Venckunas, A. Lionikas, J. E. Marcinkeviciene, R. Raugaliene, A. Alekrinskas, and A. Stasiulis. Echocardiographic parameters in athletes of different sports. *J Sports Sci Med*, 7(1) :151–6, 2008.
- [570] R. J. Verdino and F. E. Marchlinski. Syncope. *N Engl J Med*, 344(14) :1098–1099, 2001.
- [571] D. Vitiello, T. Rupp, J. L. Bussiere, P. Robach, A. Polge, G. Y. Millet, and S. Nottin. Myocardial damages and left and right ventricular strains after an extreme mountain ultra-long duration exercise. *Int J Cardiol*, 165(2) :391–2, 2013.
- [572] R. A. Voice, K. G. Lurie, S. Sakaguchi, T. S. Rector, and D. G. Benditt. Comparison of tilt angles and provocative agents (edrophonium and isoproterenol) to improve head-upright tilt-table testing. *Am J Cardiol*, 81(3) :346–51, 1998.
- [573] P. G. A. Volders. Marathon rat : myocardial remodeling in an animal model of vigorous endurance exercise and implications for humans. *Circulation*, 123(1) :5–7, 2011.
- [574] A. E. Wagner and D. A. Katzka. A woman who faints when she eats and drinks. *Gastroenterology*, 141(2) :435, 780, 2011.
- [575] K. Wasserman, J. Hansen, D. Sue, R. Casaburi, and B. Whipp. *Principles of exercise testing and interpretation*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- [576] W. W. Waters, M. G. Ziegler, and J. V. Meck. Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol*, 92(2) :586–594, 2002.
- [577] J. L. Weiss, M. L. Weisfeldt, S. J. Mason, J. B. Garrison, S. V. Livengood, and N. J. Fortuin. Evidence of frank-starling effect in man during severe semisupine exercise. *Circulation*, 59(4) :655–61, 1979.
- [578] R. C. Welsh, D. E. Warburton, D. P. Humen, D. A. Taylor, J. McGavock, and M. J. Haykowsky. Prolonged strenuous exercise alters the cardiovascular response to dobutamine stimulation in male athletes. *J Physiol*, 569(Pt 1) :325–30, 2005.
- [579] C. P. Wen, M. K. Tsai, S. P. Tsai, J. P. M. Wai, Y. C. Yang, C. K. Tsao, and X. Wu. Exercise and life expectancy - Authors’ reply. *The Lancet*, 379(9818) :800–801, 2012.
- [580] C. P. Wen, J. P. Wai, M. K. Tsai, and C. H. Chen. Minimal amount of exercise to prolong life : to walk, to run, or just mix it up? *J Am Coll Cardiol*, 64(5) :482–4, 2014.
- [581] C. P. Wen, J. P. M. Wai, M. K. Tsai, Y. C. Yang, T. Y. D. Cheng, M.-C. Lee, H. T. Chan, C. K. Tsao, S. P. Tsai, and X. Wu. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy : a prospective cohort study. *Lancet*, 378(9798) :1244–1253, 2011.
- [582] G. Whyte, K. George, R. Shave, E. Dawson, C. Stephenson, B. Edwards, D. Gaze, D. Oxborough, J. Forster, and R. Simson. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)*, 108(1) :73–80, 2005.
- [583] G. Whyte, M. Sheppard, K. George, R. Shave, M. Wilson, S. Prasad, R. O’Hanlon, and S. Sharma. Post-mortem evidence of idiopathic left ventricular hypertrophy and idiopathic interstitial myocardial fibrosis : is exercise the cause? *Br J Sports Med*, 42(4) :304–5, 2008.

- [584] G. P. Whyte, K. George, S. Sharma, S. Lumley, P. Gates, K. Prasad, and W. J. McKenna. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc*, 32(6) :1067–72, 2000.
- [585] G. P. Whyte, K. George, R. Shave, N. Middleton, and A. M. Nevill. Training induced changes in maximum heart rate. *Int J Sports Med*, 29(2) :129–33, 2008.
- [586] M. Wilhelm. Atrial fibrillation in endurance athletes. *Eur J Prev Cardiol*, 2013. Wilhelm, Matthias Eur J Prev Cardiol. 2013 Jan 30.
- [587] P. T. Williams and P. D. Thompson. Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc*, 89(9) :1187–94, 2014.
- [588] M. Wilson, R. O’Hanlon, S. Basavarajaiah, K. George, D. Green, P. Ainslie, S. Sharma, S. Prasad, C. Murrell, D. Thijssen, A. Nevill, and G. Whyte. Cardiovascular function and the veteran athlete. *Eur J Appl Physiol*, 110(3) :459–78, 2010.
- [589] M. Wilson, R. O’Hanlon, S. Prasad, A. Deighan, P. Macmillan, D. Oxborough, R. Godfrey, G. Smith, A. Maceira, S. Sharma, K. George, and G. Whyte. Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol*, 2011.
- [590] M. Wilson, R. O’Hanlon, S. Prasad, D. Oxborough, R. Godfrey, F. Alpendurada, G. Smith, J. Wong, S. Basavarajaiah, S. Sharma, A. Nevill, D. Gaze, K. George, and G. Whyte. Biological markers of cardiac damage are not related to measures of cardiac systolic and diastolic function using cardiovascular magnetic resonance and echocardiography after an acute bout of prolonged endurance exercise. *Br J Sports Med*, 45(10) :780–4, 2011.
- [591] B. Xhyheri, O. Manfrini, M. Mazzolini, C. Pizzi, and R. Bugiardini. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(3) :321–31, 2012.
- [592] K. Yamamoto, M. Miyachi, T. Saitoh, A. Yoshioka, and S. Onodera. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*, 33(9) :1496–1502, 2001.
- [593] Y. Yamanouchi, S. Jaalouk, A. A. Shehadeh, F. Jaeger, H. Goren, and F. M. Fouad-Tarazi. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope : an echocardiographic study. *Am Heart J*, 131(1) :73–80, 1996.
- [594] T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popovic, and T. H. Marwick. Normal ranges of left ventricular strain : a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 26(2) :185–91, 2013.
- [595] A. Zaidi and S. Sharma. Reduced mortality in former Tour de France participants : the benefits from intensive exercise or a select genetic tour de force? *Eur Heart J*, 2013.
- [596] X. Zhang, X.-O. Shu, Y.-B. Xiang, G. Yang, H. Li, H. Cai, Y.-T. Gao, and W. Zheng. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes in women. *Int J Epidemiol*, 39(3) :900–906, 2010.
- [597] S. J. Zieman, V. Melenovsky, and D. A. Kass. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(5) :932–43, 2005.
- [598] J. L. Zilinski, M. E. Contursi, S. K. Isaacs, J. R. Deluca, G. D. Lewis, R. B. Weiner, J. Hutter, A. M., P. A. d’Hemecourt, C. Troyanos, K. S. Dyer, and A. L. Baggish. Myocardial adaptations to recreational marathon training among middle-aged men. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8(2) :e002487, 2015.

Septième partie

Annexes

« Une balance qui ne tremble pas ne mesure rien
Un Homme qui n'a pas d'oscillations est un Homme mort »

-

Erwin CHARGAFF
cité par Borejda XHYHERI *et al.*,
Prog Cardiovasc Dis, 2012 [591]

Chapitre 1

La VFC pour approcher le système nerveux autonome (SNA)

1.1 Le contrôle du cœur par le SNA

Le cœur dispose d'une activité électrique qui lui est propre, puisque le nœud sinusal se dépolarise de manière autonome et spontanée à une fréquence comprise en moyenne entre 100 et 120 $\text{batt}\cdot\text{min}^{-1}$, appelée FC intrinsèque. L'influx nerveux se propage dans les oreillettes puis les ventricules par les cellules prévues à cet effet, permettant une contraction efficace de la pompe cardiaque. Cependant le cœur doit pouvoir s'adapter aux différentes sollicitations internes et externes [221]. Cette adaptation dépend principalement de deux acteurs qui forment le SNA¹ : le tonus sympathique et le tonus parasympathique (ou tonus vagal). Ils vont modifier la fréquence de dépolarisation du nœud sinusal ainsi que la force de contraction du cœur :

- Le SNP ralentit le fonctionnement de l'organisme. Il est prédominant au repos, puisque la FC de repos est plus basse que la FC intrinsèque. Il intervient *via* les nerfs III, VII, IX et X.² Le neurotransmetteur est l'acétylcholine, qui se lie aux récepteurs nicotiques (N) et muscariniques (M).³ Les récepteurs M2 sont localisés sur le cœur et sont notamment responsables de la diminution de la FC par stimulation parasympathique. Le SNP a très peu d'effet direct sur la contractibilité du myocarde, il influence majoritairement la FC. Le SNP n'a pas de médiateur hormonal.
- Le SNS permet lui d'accélérer le fonctionnement de l'organisme. Il agit par voie nerveuse et humorale *via* les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui se fixent sur les récepteurs adrénergiques ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, et $\beta 2$).⁴

Les territoires influencés par ces deux systèmes sont différents. Le SNP agit essentiellement sur la tête et sur les viscères du thorax, de l'abdomen et du pelvis. A l'inverse le SNS innerve

1. D'autres facteurs peuvent influencer le nœud sinusal comme la chaleur ou l'hypoxie [223, 222].

2. Le nerf X, encore appelé nerf vague, constitue la principale innervation éfferente du cœur, et innerve de très nombreux autres territoires. Il permet de transmettre des informations afférentes et éférentes. Cela rend difficile la mesure du tonus parasympathique brut stimulant le nœud sinusal.

3. L'atropine est parfois utilisée pour inhiber l'action du SNP sur le cœur car elle bloque l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques [224, 519].

4. Le propranolol est un bêta-bloquant utilisé pour annuler l'action du SNS sur les récepteurs $\beta 1$ cardiaques et $\beta 2$ non cardiaques [224, 519]. A l'inverse, l'isoprotérénol est parfois utilisé comme un agoniste des récepteurs adrénergiques $\beta 1$ (effet chronotrope, inotrope et dromotrope) et $\beta 2$ (vasodilatation).

de vastes parties du corps, et notamment les vaisseaux sanguins qui ne sont presque pas sous l'influence du SNP. En outre, les effets du SNP sont rapides, brefs, et localisés alors que ceux du SNS sont lents, prolongés et diffus.⁵

De plus, l'effet de l'un accentue celui de l'autre. Imaginons un cœur qui bat à sa FC intrinsèque de $100 \text{ batt.min}^{-1}$ et qui reçoit une sollicitation donnée du SNP abaissant la FC à 90 batt.min^{-1} . Si ce cœur avait été au préalable innervé par le SNS, battant alors à $120 \text{ batt.min}^{-1}$, la même sollicitation du SNP n'aurait pas abaissé la FC à $110 \text{ batt.min}^{-1}$, mais à $105 \text{ batt.min}^{-1}$ [270].

1.2 Le cœur n'est pas un métronome

Le SNS et le SNP interagissent sur l'ensemble de l'organisme pour maintenir un équilibre (ou plutôt une suite de déséquilibres) afin d'assurer l'homéostasie dans différentes conditions. Ils influencent ainsi en permanence le nœud sinusal et modifient donc la FC. Par conséquent, comme l'illustre la citation d'Erwin CHARGAFF [591], **un cœur qui se contracte à intervalle strictement régulier comme un métronome est un cœur qui fonctionne mal [480]. Le temps séparant deux battements cardiaques est toujours variable. Cela témoigne de la capacité du cœur à moduler son activité en fonction de la situation.** Cette variabilité physiologique de la FC est utilisée pour avoir accès à deux paramètres : la variabilité globale et la balance autonome :

- La variabilité globale reflète comme nous l'avons vu la capacité du cœur à s'adapter aux sollicitations externes et internes. Elle est donc considérée comme un indice de bonne santé. Une VFC globale élevée est un marqueur de bonne santé physique et mentale [504, 421, 550, 114, 480]. La VFC globale sert par exemple d'index pronostique vital suite à un infarctus du myocarde [474, 269], ou dans le cas d'insuffisance cardiaque où elle est un indicateur plus fiable que de nombreux autres [375, 563]. La plupart des études montrent que l'entraînement en endurance augmente la variabilité globale [105].
- La balance autonome permet de mesurer la réponse aux influences relatives de la branche sympathique et de la branche parasympathique. Cette balance autonome au repos peut être influencée par différentes pathologies. En effet, la variabilité d'origine sympathique augmente chez des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque [135, 129], de pathologie coronariennes [315], et probablement chez ceux atteints d'hypertension [226]. La grande majorité des études montre que l'entraînement en endurance fait pencher la balance autonome vers le parasympathique [68, 20, 495].

La VFC est utilisée dans de très nombreuses études et pour des thématiques extrêmement variées, notamment les pathologies touchant le système cardiovasculaire [591]. Des travaux ont par exemple étudié les paramètres de VFC durant un TIP afin de mieux comprendre les mécanismes des syncopes et éventuellement de prévenir ce malaise [295, 250, 347, 258]. Un grand nombre de chercheurs ont également analysé la VFC chez des sportifs [20] avec l'idée d'en faire un outil de suivi de l'athlète permettant de réguler l'entraînement et d'éviter le surentraînement [55].

5. Notamment parce que l'influx nerveux est plus rapide dans le SNP ($< 1 \text{ s}$) que dans le SNS ($> 5 \text{ s}$), parce que l'acétylcholine est dégradée plus rapidement que les catécholamines, et parce que le SNS utilise également un neuromédiateur humoral.

Deux grandes méthodes existent pour calculer la variabilité globale de VFC et la balance autonome : la méthode temporelle et la méthode spectrale. Les calculs nécessaires pour les obtenir sont présentés dans les sections suivantes. Les indices principalement utilisés et validés ainsi que leurs significations physiologiques sont présentés ici [148] :

- Pour la variabilité globale
 - Dans le domaine temporel
 - SDNN (ms) : variabilité globale ;
 - SDNN index (ms) : variabilité globale survenant sur des périodes inférieures à 5 min (souvent appelée « variabilité à court terme ») ;
 - SDANN (ms) : variabilité globale survenant pour des cycles supérieurs à 5 min⁶ (souvent appelée « variabilité à long terme ») ;
 - Dans le domaine spectral
 - Ptot (ms²) : variabilité globale ;
 - BF (ms²) : variabilité due à l'activité du baroréflexe, du SNS et du SNP ;
 - HF (ms²) : variabilité due au tonus sympathique et à la respiration⁷ ;
- Pour la balance autonome
 - Dans le domaine temporel
 - pNN50 (%) : variabilité due aux modulations vagales et à la respiration ;
 - RMSSD (ms) : variabilité due aux modulations vagales et à la respiration ;
 - Dans le domaine spectral
 - BF/HF : reflète la balance entre la variabilité due aux basses fréquences (baroréflexe, SNS et SNP) et la variabilité due aux hautes fréquence (SNP et respiration) ;
 - HFun (%) : pourcentage de la variabilité globale dû à la variabilité dans les HF.

1.3 Les indices temporels de la VFC

La méthode temporelle est la plus ancienne, elle est plus adaptée aux enregistrements longs, typiquement des Holvers ECG de 24h [591].⁸ Elle se base sur des calculs mathématiques simples à partir de la durée des intervalles RR successifs (en ms). Ces variations battement à battement d'un intervalle RR à l'autre correspondent à la variabilité sinusale (l'onde RR est l'onde numéro 3 sur la figure 1.3 page 9). Ces intervalles sont nommés « NN » pour *normal to normal*, c'est-à-dire ne s'écartant pas de plus de 25% du précédent. La méthode temporelle renseigne moins précisément sur la balance autonome (action conjuguée du SNP et du SNS) que la méthode spectrale, mais elle donne des indices sur la variabilité d'origine parasympathique. A partir des intervalles NN (ms), plusieurs paramètres sont calculés :

- SDNN (ms) (*standard deviation of NN intervals*) : est une mesure de la dispersion des NN autour de la moyenne, en l'occurrence l'écart-type, soit $\sqrt{\frac{1}{n} * \sum_{i=1}^{i=n} (NN_i - \bar{NN})^2}$

6. Elle peut être due par exemple à l'activité physique, aux changements de position, ou aux fluctuations dues au rythme circadien [591].

7. La FC s'accélère pendant l'inspiration et ralentit durant l'expiration, ce phénomène est appelé arythmie respiratoire sinusale [514]. Cependant cette arythmie respiratoire peut se retrouver dans la bande des BF si le sujet respire à une fréquence inférieure à 0.15 Hz, soit moins de 9 cycles par minute.

8. La variabilité totale dépend de la durée de l'enregistrement, donc il est important de comparer des enregistrements effectués pendant le même intervalle de temps [591].

- SDNN (ms) : les SDNN sont calculés sur des segments de 5 min, puis ces écart-types « moyens » des périodes de 5 min sont moyennés sur toute la durée de l’enregistrement ;
- SDANN (ms) : les intervalles RR sont moyennés sur des périodes de 5 min, puis l’écart-type de ces valeurs de moyennes de 5 min est calculé ;
- pNN50 (%) : il correspond au nombre d’intervalles RR différant de ≥ 50 ms de leur intervalle précédent (NN50), divisé par le nombre total d’intervalles (p) ;
- RMSSD (ms) : (*root mean square of successive differences*) il se calcule avec la formule $\sqrt{\frac{1}{n-1} * \sum_{i=2}^{i=n} (NN_i - NN_{i-1})^2}$. Le RMSSD est corrélé avec les HF dans le domaine spectral, son lien avec la respiration reste lui incertain [480]. C’est un indice plus robuste de la variabilité d’origine parasympathique que pNN50 d’après la TaskForce de 1996 [381].

1.4 Les indices spectraux de la VFC

Les indices spectraux sont plutôt calculés pour des enregistrements courts, classiquement d’une durée de 5 min [591]. Ils se basent sur le fait que le signal de la FC en fonction du temps est périodique, dû à un ensemble de fluctuations plus ou moins rapides. Or Joseph FOURIER a démontré en 1807 que tout signal périodique de forme quelconque est la superposition d’oscillations sinusoïdales simples (appelées harmoniques), d’amplitudes et de fréquences variées. L’analyse spectrale permet ainsi de réduire un signal à ses composantes constitutionnelles de fréquence et de quantifier la puissance relative de ces composantes.

La figure 1.1 page 144 représente un signal « brut » de FC en fonction du temps sur la première ligne, et sur les 3 lignes suivantes les 3 harmoniques qui composent ce signal brut [481]. Ensuite, pour chaque harmonique (qui correspond à une bande de fréquence, par exemple de 0.15 à 0.40 Hz pour les BF), une densité de puissance spectrale (ms^2) est calculée, correspondant à l’aire sous la courbe. Deux techniques sont principalement utilisées pour cela : la transformée de FOURIER et les méthodes dites auto-régressives.⁹

La fréquence correspond à la période temporelle au cours de laquelle le rythme identifié se produit [480]. Par exemple, la bande de fréquence de 0.1 Hz permet d’évaluer les oscillations se manifestant sur une période de 10 s. Il est possible d’isoler les réponses aux stimulations sympathiques de celles aux stimulations parasympathiques car comme nous l’avons vu ces deux systèmes n’ont pas le même délai d’action sur le nœud sinusal (figure 1.2 page 144). Le SNP peut intervenir sur un spectre large, avec des fréquences proches de 0 jusqu’à des fréquences de 0.4 Hz voire plus. Le SNS lui n’agit qu’au travers de fréquences inférieures à 0.15 Hz.

En général, le spectre utilisé pour la variabilité globale (Ptot) à partir d’enregistrements courts va de 0.04 à 1.00 Hz (figure 1.2 page 144). Le spectre des HF (0.15 - 0.40 Hz) correspond à l’influence du parasympathique et de la respiration sur le cœur. Étant donné que le sympathique et le parasympathique peuvent néanmoins tous deux se manifester dans les BF (0.04 - 0.15 Hz), l’interprétation de cette bande est débattue entre action du baroréflexe ou reflet du tonus autonome [30]. La distinction est d’autant plus difficile que ces deux éléments inter-agissent.

9. Les méthodes auto-régressives sont dites paramétriques, leur utilisation peut être limitée car le modèle choisi doit être vérifié pour l’échantillon. Cependant elles présentent l’avantage de pouvoir être appliquées à des enregistrements de moins de 5 min, notamment parce qu’elles sont très sensibles aux changements rapides de FC. La transformée de FOURIER est une méthode non-paramétrique plus facile à utiliser, mais elle est moins sensible aux changements rapides de FC [591].

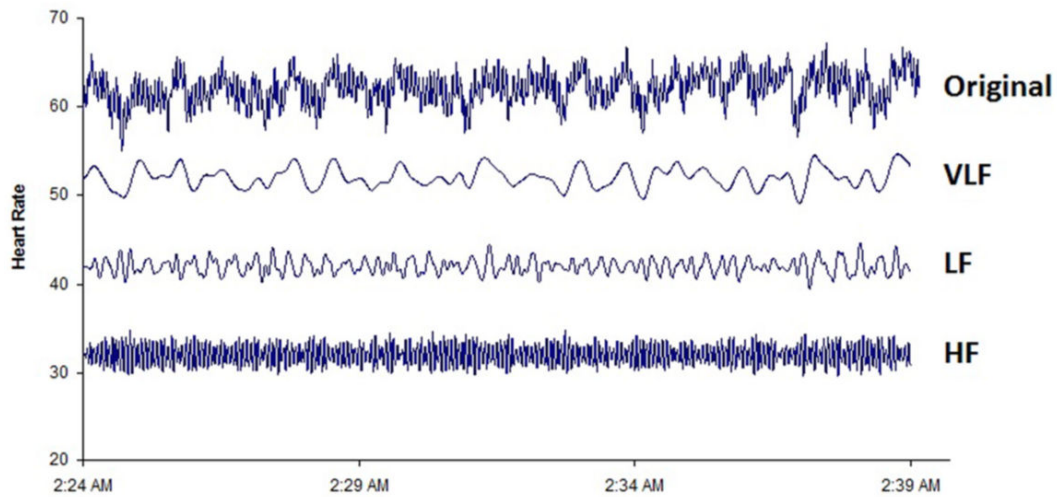


FIGURE 1.1: Enregistrement de la FC pendant 15 min chez un sujet sain. La première ligne représente l'enregistrement « brut », les 3 lignes suivantes les harmoniques qui composent cet enregistrement brut dans 3 bandes de fréquence distinctes [481]. *Heart Rate*, FC ; *Original*, signal brut ; *VLF*, très basses fréquence ; *LF*, BF ; *HF*, HF ; *AM* : horaires le matin.

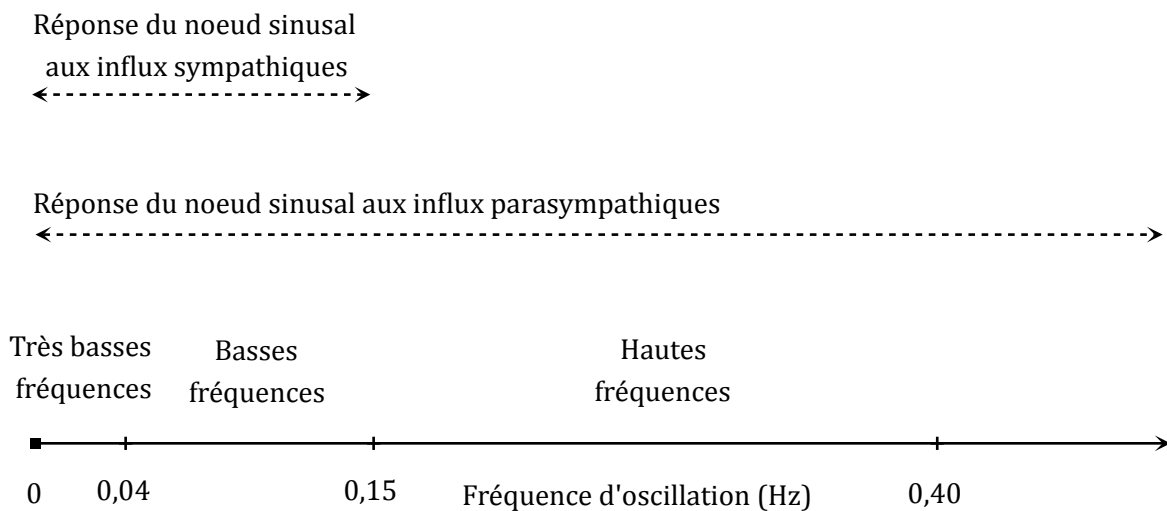


FIGURE 1.2: Schématisation des différentes bandes de fréquences utilisées pour calculer les indices spectraux de la VFC et des plages d'action du SNP et du SNS [148].

L'hypothèse retenue par la communauté scientifique est que les BF représentent principalement l'action du baroréflexe et qu'elles sont également influencées par l'activité sympathique et parasympathique [381]. A partir des puissances de BF et de HF il est possible de calculer deux indices de la balance autonome :

- Le rapport BF/HF : ce rapport constitue directement un indice de la balance autonome ;
- HF_{un} (%) = $\frac{HF}{HF + BF} \times 100$, c'est la part relative de la variabilité due aux HF dans la variabilité globale, « un » signifie « unités normalisées ». ¹⁰

D'autres éléments interviennent dans la régulation de la FC et se retrouvent notamment dans la composante de très basse fréquence (0 - 0.04 Hz). Elle reste mal expliquée mais pourrait être le reflet de l'activité du système rénine-angiotensine ou de la thermorégulation [406, 381]. Cette composante n'est pas utilisée pour les enregistrements de courte durée.

1.5 Les limites de l'utilisation de la VFC

Tout d'abord, **les indices de VFC ne donnent aucun indicateur sur la stimulation « brute » stimulant le nœud sinusal en tant que telle. La VFC correspond uniquement à la réponse du nœud sinusal à cette régulation autonome** [305]. Par conséquent, en cas de saturation du tonus sympathique [460] ou parasympathique [166], la variabilité de FC dans les fréquences correspondantes est nulle, comme dans le cas de l'absence de stimulation. Ainsi, la VFC représente les variations de FC en réponse au tonus autonome, et non le tonus autonome en lui-même. Considérer la VFC comme le tonus autonome revient à considérer l'écart-type d'une variable comme sa moyenne [305].

Deuxièmement, les variabilités inter-individuelle [381] et intra-individuelle [7] sont très fortes, ce qui entraîne dans le cas de petits échantillons un écart-type important qui limite la puissance des tests statistiques et l'interprétation des résultats [55]. Les indices de VFC chez un sportif sont notamment modifiés au cours des différentes périodes de son entraînement [157, 391]. L'utilisation pour un suivi longitudinal d'un sujet comparé à lui-même peut être fiable à certaines conditions [55], mais les comparaisons inter-groupes sont souvent limitées. Cette grande variabilité inter-individuelle implique également que la répartition de ces valeurs ne suit pas en général une loi normale. C'est pourquoi certaines études calculent les logarithmes des valeurs de P_{tot}, BF et HF, ce qui permet souvent d'obtenir une répartition normale et d'utiliser les tests statistiques paramétriques. ¹¹

Troisièmement, la variabilité globale de la FC dépend fortement de la FC en elle-même. Cela est due à la nature curviligne de la relation entre la FC et la VFC représentée sur la figure 1.3 page 146 [450]. Cette relation implique qu'une variabilité de FC identique correspond à une variabilité de l'intervalle RR différente en fonction de la FC de repos (figure 1.4 page 146). ¹² Pour prendre

10. Cet indice permet d'approcher la proportion de VFC due à la réponse au SNP puisque les BF comportent de la variabilité en réponse à l'activité parasympathique.

11. Cette méthode n'est tout de même pas idéale puisqu'elle écrase « artificiellement » une partie de la variabilité, qui a un sens physiologique.

12. Sur la figure les variabilités sont représentées par l'écart entre la plus grande et la plus petite valeur.

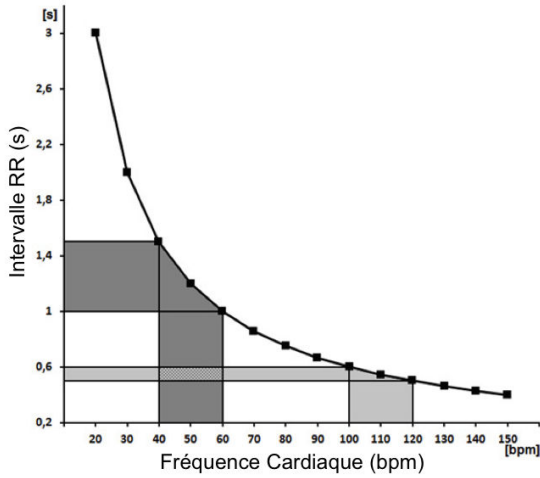


FIGURE 1.3: Relation entre l'intervalle RR (s) et la FC (batt.min^{-1}) [450].

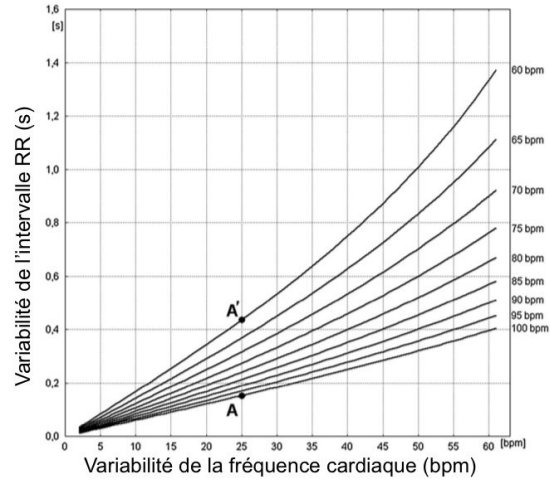


FIGURE 1.4: Relation entre la variabilité de l'intervalle RR (s) et la variabilité de la FC (batt.min^{-1}) pour différentes FC [452].

les extrêmes, si la FC varie de $\pm 1.6 \text{ batt.min}^{-1}$, l'écart-type de l'iRR correspondant vaut 105.9 ms quand la FC est de 30 batt.min^{-1} , mais il vaut 2.9 ms quand la FC est de $180 \text{ batt.min}^{-1}$. Par conséquent une même variabilité de la FC (en batt.min^{-1}) correspond à des indices de VFC (qui sont eux basés sur l'iRR) supérieurs lorsque la FC est plus basse. Quelques récents travaux proposent des formules pour normaliser la VFC en fonction de la FC, en divisant les valeurs brutes sur la période analysée par la durée (ms) de l'intervalle RR pour les facteurs temporels [37, 171] et par la durée moyenne de l'intervalle RR élevée au carré [171, 69, 37] ou encore à la puissance 4 pour le domaine spectrale [451, 453].

Quatrièmement, certaines études utilisent, en plus des indices spectraux et temporels, des indices non linéaires de la VFC : essentiellement le diagramme de POINCARÉ et le paramètre DFA1 [511].¹³ En effet, des travaux montrent que chez les sujets âgés ou souffrant de pathologies cardiaques les indices temporels et spectraux classiques de la VFC globale reflètent à la fois le contrôle autonome du cœur (rythme sinusal), mais peuvent également représenter les variations dues à une dysfonction cardiaque (rythme erratique) [518]. Le diagramme de POINCARÉ représente la fonction $f(iRR_n) = iRR_{n+1}$, avec iRR en ms. A partir du nuage de point obtenu il est possible de calculer les dispersions sur le petit axe (SD1) et sur le grand axe (SD2). Le rapport SD1/SD2 est ensuite calculé, une augmentation de ce rapport témoignant d'un rythme cardiaque désorganisé [511]. Un autre indice utilisé est le paramètre DFA1, qui est compris entre 0.5 et 1.5. Il évalue si le pattern de l'intervalle RR évolue de façon totalement aléatoire (DFA1 vaut alors 0.5) ou de façon régulière et donc prédictible (DFA1 vaut alors 1.5). Une chute de cet indice est donc un marqueur d'une activité cardiaque désorganisée qui est péjorative [511].

Pour conclure, l'idée d'une mesure fiable, économique et non invasive de l'état du système nerveux autonome est très attirante, c'est pourquoi les études utilisant la VFC sont extrêmement nombreuses [200]. Cependant les indices issus de la VFC peuvent être influencés par de très nombreux paramètres, ce qui explique des résultats parfois opposés entre les études. Les valeurs de la VFC doivent donc être interprétées avec précaution.

13. D'autres méthodes sont parfois utilisées chez les sportifs, comme « l'analyse symbolique » [1].

Chapitre 2

Fonctions cardiaques et couplage ventriculo-artériel

2.1 Les indices échographiques des fonctions cardiaques

Durant cette thèse les fonctions du VG ont été mesurées dans chaque étude. Le VG, en tant que pompe, a deux fonctions : (1) se remplir durant la phase de diastole en recevant le sang de l'oreillette gauche par la valve mitrale et (2) se contracter durant la phase de systole pour éjecter le sang vers l'aorte. Le schéma 2.1 page 147 présente les deux étapes de la diastole et la phase de systole du VG.

Tout d'abord, la fonction diastolique correspond donc à la capacité du VG à recevoir le sang de l'oreillette gauche. Ce remplissage se fait en deux temps : après sa contraction (systole) le VG se remplit alors que l'oreillette et le VG sont en diastole (remplissage passif), puis il se remplit parce que l'oreillette gauche se contracte (remplissage actif). La fonction diastolique du VG dépend donc de deux facteurs : son élastance (capacité à retourner à la position neutre après la systole, qui contribue à la succion nécessaire au remplissage passif) et sa compliancance (capacité de se déformer lors de son remplissage).¹ La fonction diastolique du VG dépend de la

1. La méthode la plus précise pour mesurer la compliancance du VG est de construire la courbe représentant le volume télé-diastolique du VG en fonction de sa pression de remplissage [32].

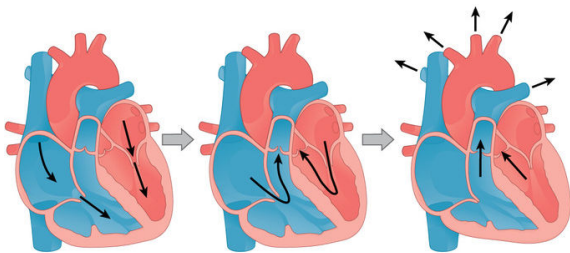


FIGURE 2.1: Schématisation du cycle cardiaque (boundless.com). Remplissage passif, puis actif, et contraction du ventricule gauche.

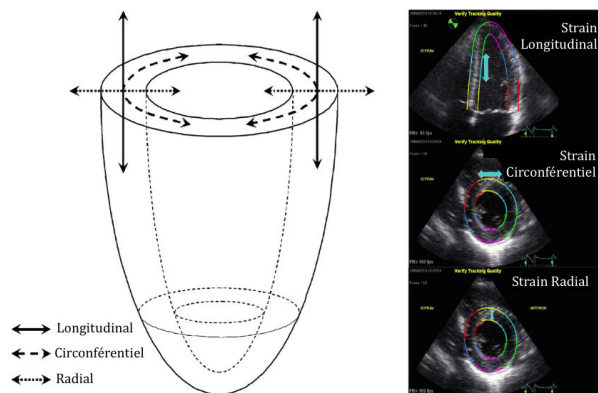


FIGURE 2.2: Schématisation des 3 axes dans lesquels la déformation (strain) du ventricule gauche peut être calculée [286].

précharge (pression du sang venant de l'oreillette gauche) mais aussi de la postcharge (pression dans l'aorte qui s'oppose à la sortie du sang du VG). En effet, une postcharge ne permettant pas une contraction optimale limite la possibilité de succion de VG en diastole [419]. Les indices de la fonction diastolique du VG qui ont été utilisés durant cette thèse sont :

- Les ondes E et A (cm.s^{-1}) qui correspondent respectivement à la vitesse maximale du sang venant de l'oreillette gauche et entrant dans le VG par la valve mitrale durant les phases de remplissage passif (onde E, le remplissage du VG est dû à sa dilatation) et de remplissage actif (onde A, le remplissage du VG est dû à la contraction de l'oreillette gauche).
- Le TDE (ms) qui est le temps de décélération de l'onde E. C'est un indice de la fonction diastolique du VG non dépendant de la FC [249]. Un TDE raccourci indique une difficulté de remplissage passif du VG.
- Le rapport E/A qui est calculé à partir des deux ondes précédentes, normalement ce rapport est >1 car le remplissage passif est plus contributif que le remplissage actif. Une altération de la fonction diastolique du VG limite le remplissage passif donc augmente la part due au remplissage actif, entraînant une diminution de ce rapport.
- Les ondes E' et A' (cm.s^{-1}) qui correspondent à la vitesse maximale de déplacement du tissu cardiaque au niveau de l'anneau mitral, respectivement lors du remplissage passif (E') puis du remplissage actif (A') du VG.
- Le rapport E/E' qui reflète la pression du sang dans l'oreillette gauche, un rapport E/E' < 8 indique des pressions de remplissage du VG normales. Il permet notamment de s'assurer que la précharge est normale. Il est considéré par certaines études comme un indice de la fonction diastolique du VG plus robuste que le rapport E/A. En effet, un rapport E/E' augmenté pourrait être dû à un VG moins compliant, qui nécessite une pression de remplissage supérieure.

Deuxièmement, la fonction systolique correspond à la capacité du VG à expulser le sang qu'il contient dans la circulation systémique par la valve aortique. Les indices qui ont été utilisés pour mesurer la fonction systolique sont :

- La FE (fraction d'éjection, %) qui est le % de sang contenu dans le VG en fin de diastole éjecté pendant la systole.² La valeur normale au repos est environ 60%, ce qui signifie que 60% du sang contenu dans le VG en fin de diastole est éjecté par l'aorte lors de la systole.
- La FR (fraction de raccourcissement, %) qui est basée sur le même principe que la FE mais se calcule à partir du diamètre et non du volume soit $FR = (\text{diamètre télé-diastolique} - \text{diamètre télé-systolique}) / \text{diamètre télé-diastolique}$. La FR correspond globalement à la moitié de la FEVG, considérée donc comme normale lorsqu'elle est supérieure à $> 30\%$.
- L'onde S' (cm.s^{-1}) qui correspond à la vitesse maximale de déplacement du tissu cardiaque au niveau de l'anneau mitral lors de la phase de systole du VG. Elle reflète donc le mouvement du muscle cardiaque lors de la systole.
- Le strain en 2 dimensions peut être calculé sur différents axes (longitudinal, circonférentiel et radial; cf. figure 2.2 page 147). C'est un pourcentage qui correspond aux mesures de déformation du ventricule gauche entre la diastole et la systole. En effet, la technique du

2. Comme il n'y a normalement pas d'air dans les cavités cardiaques, leur volume correspond au volume de sang contenu.

strain consiste à « marquer » le contour du VG afin que le logiciel « suive » ces marqueurs au cours de la contraction et puisse quantifier la déformation du myocarde.

Seul le strain longitudinal est actuellement recommandé et validé pour un usage clinique [594, 61].³ Il a une valeur négative puisque le volume du VG diminue entre la diastole et la systole. Ainsi, un strain longitudinal global de - 20% indique une fonction contractile du VG meilleure qu'un strain longitudinal global de - 16% par exemple. Cette technique permet également de « compartimenter » le VG pour analyser plus finement ses différentes sections (en jaune, cyan, vert, magenta, bleu et rouge sur la figure 2.2 page 147) afin de mettre éventuellement en évidence une zone localisée moins mobile que les autres. Cette précision n'est pas possible avec les autres indices qui sont des marqueurs de la fonction systolique globale.

Troisièmement, la fonction systolique du VD s'évalue principalement par 4 indices :

- La FAC (fraction de raccourcissement, %) qui correspond à la diminution relative de la surface du VD entre la diastole et la systole, soit [(surface en diastole - surface en systole) / surface en diastole]. Les valeurs moyennes au repos sont autour de 47%.
- Le TAPSE⁴ (mm) qui correspond au déplacement longitudinal de l'anneau de la valve tricuspide vers la pointe du cœur. Des TAPSE < 18 et < 8.5 mm sont respectivement les signes d'une dysfonction systolique modérée et sévère du VD.
- L'onde S' (cm.s⁻¹) obtenue en doppler tissulaire renseigne également sur le déplacement longitudinal de l'anneau tricuspide. Un pic de l'onde S' inférieur à 11.5 cm.s⁻¹ est considéré comme le signe d'une dysfonction du VD.
- Le strain de la paroi libre du VD, qui se réalise sur le même principe que le strain du VG et correspond donc au pourcentage de déformation de la paroi libre du VD (celle qui n'est pas en contact avec le VG) entre la diastole et la systole.

Enfin, le strain de l'oreillette gauche peut également être analysé pour évaluer ses 3 fonctions : réservoir, conduit et pompe. La figure 2.3 page 150 illustre les 2 « pics » analysés lors du strain de l'oreillette gauche, le premier entre la phase 1 (remplissage passif) et la phase 2 (vidange passive), le second entre la phase 2 et la phase 3 (vidange active). La figure 2.4 représente une courbe de pression - volume de l'oreillette gauche au cours de ces 3 phases :

- La fonction « réservoir » : pendant la contraction du VG, l'OG permet de stocker le sang provenant des veines pulmonaires. Cette fonction est notamment dépendante de la compliance de l'oreillette gauche.
- La fonction « conduit » : après la systole du VG, son retour à une position neutre provoque l'ouverture de la valve mitrale et le passage de sang de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche. Cette première phase de remplissage, qui correspond aux ondes E et E', se fait sans rôle actif de l'oreillette.
- La fonction « pompe » : durant cette seconde phase de remplissage du VG, qui correspond aux ondes A et A', l'oreillette gauche se contracte pour permettre un remplissage plus important du VG.

3. Les strains radial et circonférentiel sont en effet moins reproductibles [143].

4. Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide.

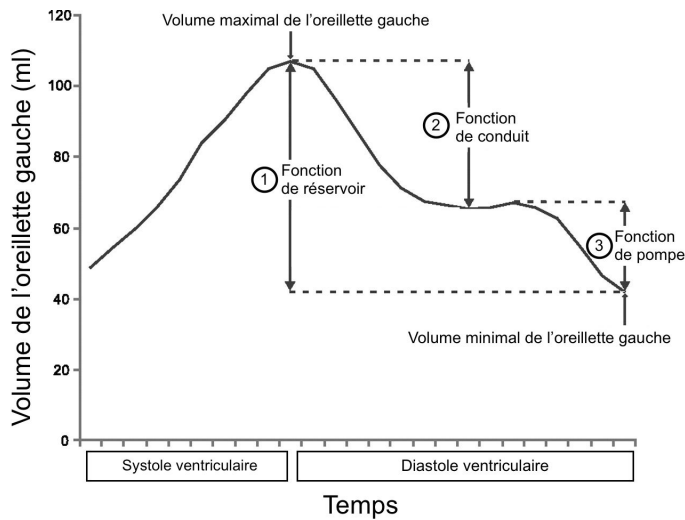


FIGURE 2.3: Volume de l'oreillette gauche en fonction du temps au cours des 3 phases (d'après [430]).

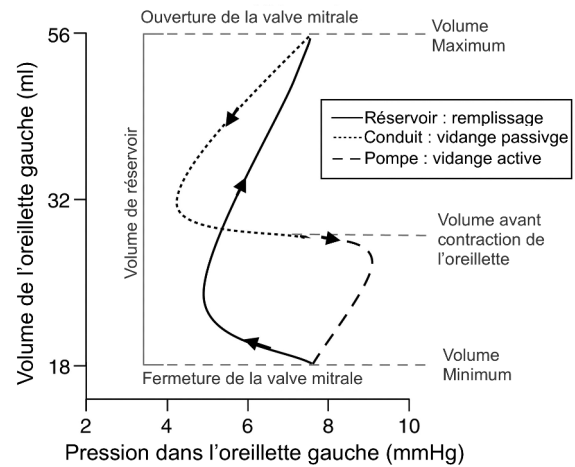


FIGURE 2.4: Courbe pression - volume de l'oreillette gauche au cours des 3 phases [41].

2.2 Les indices sanguins de « dommages cardiaques » : NT-proBNP et Troponines cardiaques

Le NT-proBNP renseigne sur la quantité de proBNP produite par les cellules musculaires cardiaques (essentiellement les oreillettes et les ventricules). Dans le sang le proBNP est transformé en NT-proBNP et en BNP. Les deux peuvent être dosés et donnent des résultats similaires, mais c'est en général uniquement le NT-proBNP qui est analysé car ce dosage est moins exigeant. Seul le BNP semble avoir un rôle physiologique : il a un effet diurétique et vasodilatateur dans le but de réduire les pressions pulmonaire et cardiaque. La production de proBNP augmente en effet lorsque la tension sur les parois du myocarde augmente, c'est donc un indicateur de stress hémodynamique.⁵ Le dosage sanguin du NT-proBNP est utilisé comme marqueur de l'insuffisance cardiaque aigüe, et comme facteur pronostique chez les patients insuffisants cardiaques ou coronariens [285, 304, 259]. Le seuil augmente avec l'âge : $> 450 \text{ pg.ml}^{-1}$ (ou ng.l^{-1}) chez les personnes de moins de 50 ans, $> 900 \text{ pg.ml}^{-1}$ entre 50 et 75 ans, et $> 1\,800 \text{ pg.ml}^{-1}$ après 75 ans. Néanmoins une concentration de NT-proBNP $> 300 \text{ pg.ml}^{-1}$ (voire > 100 chez les sujets < 50 ans), sans atteindre ces valeurs seuils, reste une valeur élevée non négligeable.

La troponine (Tn) est une protéine présente dans les muscles cardiaques et squelettiques qui permet le contact entre l'actine et la myosine en présence de calcium. Elle est constituée de 3 sous-unités distinctes : les troponines C, I et T. Les troponines I et C présentes dans le cœur (TnIc et TnTc) sont spécifiques au myocarde.⁶ L'augmentation des TnIc et TnTc dans le sang est donc le signe d'une nécrose myocardique.⁷ Ces deux indicateurs sont notamment utilisés en cas de suspicion d'un infarctus du myocarde [558, 369]. Contrairement au NT-proBNP, il n'existe pas de seuil absolu mais une limite propre à chaque laboratoire.⁸ C'est davantage une augmentation

5. Il n'est pas sécrété par les zones nécrosées ou ischémisées contrairement aux troponines.

6. Surtout à partir des dosages de troisième génération, auparavant les troponines des muscles cardiaques et des muscles striés squelettiques pouvaient être confondues par les techniques de mesure [256, 486].

7. La demi-vie de la TnTc dans le sang est de 120 min, celle de la TnIc n'est pas connue [485].

8. Cependant depuis les années 2000 une méthode de dosage de troisième génération des TnTc est spécifique aux troponines cardiaques et permet des comparaisons entre les différents laboratoires [489, 190].

de la concentration sanguine en TnI et TnT cardiaques, entre deux mesures réalisées à quelques heures d'intervalles, qui sera jugée significative.

2.3 Le couplage ventriculo-artériel pour approcher les adaptations vasculaires

Il est question de couplage ventriculo-artériel car le VG agit sur les artères, et que les artères ont également un effet sur le VG [496]. Par exemple, avec l'âge, les artères deviennent plus rigides ce qui entraîne une hypertrophie concentrique du cœur pour s'adapter à l'augmentation de la post-charge. En retour, cette hypertrophie cardiaque augmente le stress imposé aux artères, ce qui accélère le processus de rigidification [496].

Le couplage ventriculo-artériel est un indice de performance du système cardio-vasculaire. Il correspond à l'interaction entre le travail du VG et le système artériel. Le calcul du rapport E_A / E_{LV} pour mesurer le couplage ventriculo-artériel a été initialement proposé par SUNAGAWA *et al.* (1983) [529]. E_A est l'élastance artérielle, un indicateur de la charge globale exercée par les vaisseaux sur le VG. E_{LV} est l'élastance ventriculaire télé-systolique, qui est un indicateur de la performance du VG indépendant des conditions de post-charge. Mais une E_{LV} élevée n'est pas toujours le signe d'une bonne contractilité cardiaque, car la rigidification du VG due à l'âge augmente cette valeur [72]. E_{LV} ne doit donc pas être considérée comme un indicateur autonome de la fonction du VG. Au repos un rapport entre 0.6 et 1.2 semble optimal [356]. E_A / E_{LV} est inversement corrélé à la FE VG car $E_A / E_{LV} = 1 / (FE\ VG - 1)$ [72]. L'avantage du rapport E_A / E_{LV} par rapport à la FE VG est qu'il est possible de différencier l'activité du VG de celle des vaisseaux, qui peuvent toutes les deux influencer la FE.

Avec l'âge, E_{LV} augmente mais E_A augmente de la même manière, donc le rapport n'évolue pas. L'âge pourrait cependant diminuer la réserve d'adaptation (effort - repos) de E_A / E_{LV} car on observe une diminution de l'augmentation de E_{LV} à l'effort avec l'âge [359]. En effet à l'effort E_A et E_{LV} augmentent, mais E_{LV} augmente davantage, donc le rapport E_A / E_{LV} diminue [73, 359]. E_{LV} augmente à l'effort car l'activité du VG augmente. E_A dépend de la FC, des résistances vasculaires périphériques (qui chutent à l'effort), et de la compliance artérielle (qui augmente à l'effort). Si au repos E_A est surtout influencée par la FC et les résistances vasculaires périphériques, à l'effort E_A semble augmenter parallèlement à la compliance artérielle alors que les résistances vasculaires périphériques diminuent [73, 395]. Le comportement d' E_A à l'effort reste cependant discuté car les résultats sont contradictoires [72].

La figure 2.5 page 152 représente une courbe pression-volume du VG permettant de calculer E_A et E_{LV} [73]. La partie grisée représente un cycle cardiaque. E_A est la pente négative de la droite formée par le volume télé-diastolique du VG (EDV sur le diagramme) et la pression télé-systolique dans le VG. E_{LV} est la pente positive de la droite formée par la pression télé-systolique dans le VG et le point de volume nul. La figure 2.6 représente le même diagramme mais chez un sujet avec un insuffisance systolique. La chute de la contractilité du VG augmente le volume télé-systolique (ESV).

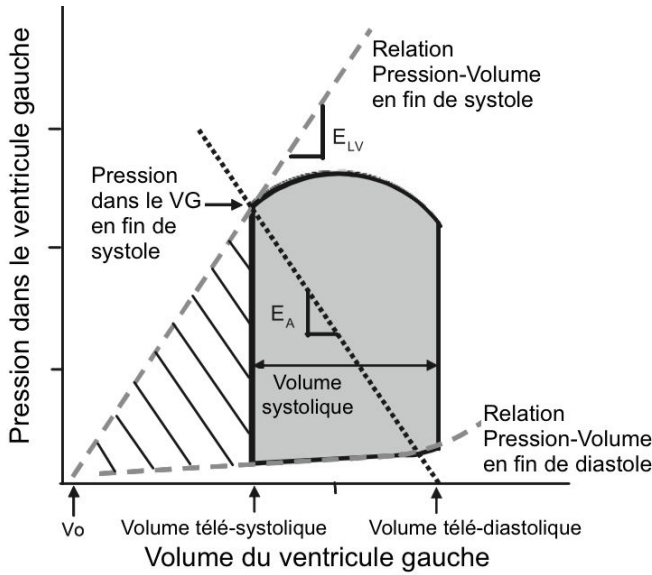


FIGURE 2.5: Courbe pression-volume du VG permettant de calculer E_A et E_{LV} [73].

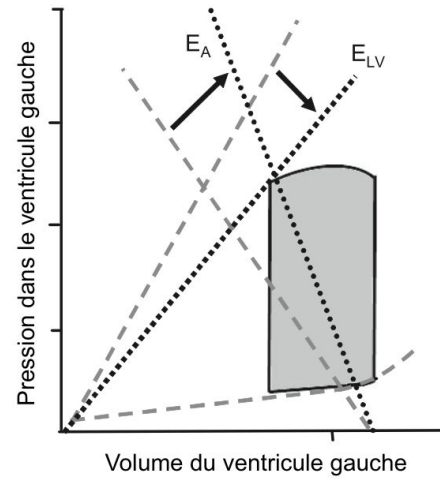


FIGURE 2.6: Courbe pression-volume du VG chez un sujet présentant un insuffisance cardiaque systolique [73].

Des travaux [478, 237] ont permis de simplifier les calculs de E_A et de E_{LV} en considérant que

- E_A = pression télé-systolique du VG / volme d'éjection systolique ;
- E_{LV} = pression télé-systolique du VG / volume télé-systolique⁹.

Or KELLY *et al.* (1992) [237] ont montré que la pression télé-systolique dans le VG (ESP) peut être calculée à partie de la pression artérielle mesurée sur une artère brachiale en utilisant cette formule : $ESP = 0.9 * PAS$. Ainsi, à partir des indices relevés durant l'échocardiographie d'effort il est possible de calculer E_A et E_{LV} . En plus de E_A et de E_{LV} , trois indices des fonctions vasculaires au repos et à l'effort ont été calculés à partir de ce principe :

- La compliance artérielle totale [107, 76] : $TAC = VES / PP$;
 - L'impédance valvulo-artérielle [185]¹⁰ : $Zva = (PAS + Grad. Ao.) / VESi$;
 - Les résistances périphériques totales [454] : $TPR = PAD + \frac{PP}{3} / DC$;
- avec PAS, pression artérielle systolique (mmHg) ; PAD, pression artérielle diastolique (mmHg) ; VES, volume d'éjection systolique (ml) ; i, pour indexé à la surface corporelle ($.m^{-2}$) ; PP, pression pulsée (PAS - PAD) ; Grad. Ao., gradient moyen de l'aorte (mmHg) ; DC, débit cardiaque ($ml.s^{-1}$).

9. En considérant que v_0 est négligeable, ce qui est moins vrai à l'effort qu'au repos.

10. C'est un indice de la post-charge exercée sur le VG par la valve aortique et les vaisseaux [185].

Chapitre 3

Publications, communications et implication personnelle

Cinq articles publiés dans des revues à comité de lecture :

- Matelot D, Schnell F, Khodor N, Endjah N, Kervio G, Carrault G, Thillaye du Boullay N, et Carré F. **Does deep bradycardia increased the risk of arrhythmias and syncope in endurance athletes ?** sous presse dans *Int J Sports Med*.
- Matelot D, Schnell F, Kervio G, Ridard C, Thillaye du Boullay N, Wilson M, et Carré F. **Cardiovascular benefits of endurance training in senior : 40 is not too late to start**, sous presse dans *Int J Sports Med*.
- Khodor N, Matelot D, Carrault G, Amoud H, Khalil M, Ville N, Carré F et Hernandez A. **Kernel based support vector machine for the early detection of syncope during head-up tilt test**. *Physiol Meas* 2014 ; 35 : 2119-2134.
- Khodor N, Carrault G, Matelot D, Amoud H, Ville N, Khalil M, Carré F et Hernandez A. **Early syncope detection during head up tilt test by analyzing interactions between cardio-vascular signals**, sous presse dans *Digit Signal Process*.
- Schnell F, Riding N, O'Hanlon R, Axel Lentz P, Donal E, Kervio G, Matelot D, Leurent G, Doutreleau S, Chevalier L, Guerard S, Wilson MG, Carre F. **Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes**. *Circulation* 2015 ; 131 : 165-173.

Un commentaire d'article dans une revue à comité de lecture : Matelot D, Schnell F, Kervio G, Thillaye du Boullay N et Carré F. **Athlete's bradycardia may be a multifactorial mechanism**. *Journal of Applied Physiology* 2013 ; 114 : 1755-1756.

Un article dans une revue française sans comité de lecture : Matelot D et Carré F. **Syncope et malaises chez le sportif : quelle conduite tenir ?** *Cardio et Sport* 2014 ; 38 : 13-26.

Posters et communications dans des congrès :

- au Congrès de la **Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport** (Grenoble, octobre 2012) une présentation orale « La bradycardie augmente-t-elle les risques de syncopes et d'arythmies chez les sportifs ? » ;
- aux **Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie** (Paris, janvier 2013) une présentation orale « Heart rate variability in the first 5 minutes of a tilt test to

predict syncope? » (prix jeune chercheur en recherche fondamentale) ;

- au congrès de la **Société Américaine de Médecine du Sport** (Indianapolis, juin 2013) deux présentations poster « Current VASIS classification may be not relevant for Bradycardic Endurance Athletes » et « Bradycardic Endurance trained Athletes are more at risk of Cardio-Inhibitory Syncope than Non-Bradycardic ones » ;
- au congrès **EuroPrevent** (Amsterdam, mai 2014) une présentation poster commentée « Cardiac benefits of endurance training : 40 years old is not too late to start » ;
- au congrès de la **Société Américaine de Médecine du Sport** (San Diego, juin 2015) une présentation poster « To Start Endurance training after 40 : Good for your Health, too Late for your Vessels » ;
- au congrès de la **Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport** (Orléans, septembre 2015) une présentation orale « Commencer à s'entraîner après 40 ans : bon pour votre santé, mais trop tard pour vos vaisseaux ? ».

Implication personnelle du doctorant dans les 3 études :

- Dépôt des projets COSS et FACEFI à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Rennes Pontchaillou et au Comité de Protection des Personnes de Rennes Ouest V ;
- Recrutement des sujets et organisation logistique des différents tests ;
- Réalisation des ECG de repos, des tests d'inclinaison passive, des enregistrements Holter ECG et des mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque ;
- Assistance à la réalisation des tests d'effort et des échocardiographies ;
- Réalisation des statistiques sous la responsabilité de Nathalie Ville ;
- Rédaction des manuscrits pour les revues scientifiques et des résumés pour les congrès.