



Cinétique de la fonction et de la mécanique ventriculaire gauche lors de la transition repos-effort : évaluation par échocardiographie en mode 2D-strain

Omar Izem

► To cite this version:

Omar Izem. Cinétique de la fonction et de la mécanique ventriculaire gauche lors de la transition repos-effort : évaluation par échocardiographie en mode 2D-strain. Médecine humaine et pathologie. Université d'Avignon, 2017. Français. \langle NNT : 2017AVIG0714 \rangle . \langle tel-01774429 \rangle

HAL Id: tel-01774429

<https://theses.hal.science/tel-01774429v1>

Submitted on 23 Apr 2018

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.



HAL Authorization



THÈSE

En vue de l'obtention du grade de :

DOCTEUR de l'Université d'Avignon et des pays de Vaucluse

SPECIALITE :

Physiologie de l'exercice

Cinétique de la fonction et de la mécanique ventriculaire gauche lors de la transition repos-effort

Evaluation par échocardiographie en mode 2D-strain

Soutenue le 19 décembre 2017

par **Omar IZEM**

Jury composé de :

M. PERREY Stéphane, Professeur à l'Université de Montpellier

Rapporteur

M. ARSAC Laurent, Professeur à l'Université de Bordeaux

Rapporteur

M. OBERT Philippe, Professeur à l'Université d'Avignon

Examineur

Mme DEFRANCE Cécile, Cardiologue en Avignon

Examineur

M. NOTTIN Stéphane, Docteur à l'Université d'Avignon

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour tous les sacrifices que vous avez faits pour me permettre de pousser mes études au plus loin. Merci, Maman et Papa pour la bonne éducation que vous m'avez apporté. Vous avez toujours répondu à mes besoins et vous m'avez toujours soutenu de la maternelle à aujourd'hui. Maman, merci pour toute l'énergie que tu m'as apporté au travers de ton profond amour pour nous, tes fils. Papa, merci pour m'avoir mis sur les bons rails, d'avoir été exigeant envers moi, de m'avoir appris à lire en avance et de m'avoir inculqué les qualités qui m'ont le plus servi pour ce doctorat : la persévérance et la détermination. Derrière ton tempérament exigeant se cache ton cœur plein d'amour et le souci que tu te fais pour la réussite de tes fils.

A ma tante, Yamena, tu es ma deuxième mère, merci pour tout.

A toi mon grand frère, IZEM Rachid, toi avec qui j'allais à l'école primaire à pied, en chantant des chansons sortant directement de notre imagination. Merci pour toute ton aide de tous les jours, je n'oublierais jamais tes déplacements jusqu'à Nîmes pour m'amener les plats que maman me préparait pour toute la semaine. Ton bon comportement et ta générosité sont pour moi un modèle. A toi, maman et papa, je vous dédicace cette thèse.

A mon épouse, qui m'accompagne dans tous les moments de la vie et qui m'as toujours aidé. Merci de supporter mes défauts et de me faire oublier le travail quand j'en ai besoin. Merci d'avoir pris ton mal en patience pendant que je terminais ce travail. La réussite de ce travail n'aurait pas été possible sans toi.

A ma fille, IZEM Leyinah, tu dors en ce moment même à mes côtés... Tout ce travail, je l'ai fait pour toi. J'espère que tu seras fière de moi. Tu es celle qui m'apporte le plus d'énergie positive, car tu es la plus belle chose qui me soit arrivé. J'espère que ton avenir ne te réserve que de bonnes choses, sache que tu trouveras toujours en moi un soutien inconditionnel.

A mes beaux-parents, et leurs enfants. Sans vous la vie serait vraiment plus difficile. Vous vous souciez de moi comme mes propres parents. Je me considère donc comme votre fils. Merci pour tout.

A toute ma famille, grands-mères et grands-pères, tantes et oncles, cousins et cousines, petits cousins et petites cousines, j'espère que ce travail vous rendra fiers de moi.

A mon directeur de thèse Monsieur Stéphane NOTTIN, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Ta simplicité, ton côté intuitif et surtout ton goût pour le travail très bien fait ont été pour moi un modèle. Ces 5 dernières années passées avec toi n'ont pas été les plus enrichissantes sur le plan financier, mais elles l'ont été sur le plan des compétences. Par ta démarche scientifique, tu m'as montré, par l'exemple comment envisager le travail de recherche. Merci, pour m'avoir appris à "écrire" et exposer mes idées comme un scientifique doit savoir le faire. Je n'oublierais pas ces bons moments passés au cours de nos différents voyages à Toulon, Besançon et en Allemagne.

A Monsieur le Professeur Philippe OBERT et Mme la Professeur Agnès VINET, pour m'avoir successivement accueilli au LAPEC. Philippe, merci pour votre aide précieuse, vos compétences scientifiques, votre disponibilité et votre gentillesse. Agnès, avant tout merci pour votre sourire qui m'a bien réconforté quand je suis arrivé en L2. Je n'oublierai pas cette course d'orientation pendant laquelle nous avons fait équipe.

A tous les membres du LAPEC. Guillaume WALTHER j'ai eu la chance d'être présent à ton HDR, ton parcours est pour moi très motivant et inspirant, je te souhaite plein de réussite pour la suite de tes recherches et surtout pour ta vie de famille. **Gregory MEYER**, merci pour ton accessibilité, ta gentillesse, ton esprit d'équipe, et ton fair play aussi. Je te souhaite aussi plein de réussite à tous les niveaux. **Cyril REBOUL**, merci pour avoir suscité chez moi la passion de la science. Quand on veut parler science, on sait qu'on peut compter sur toi. **Catherine RIVA**, merci pour ta gentillesse et ton accessibilité. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite. **Sandrine GAYRARD**, merci pour ta gentillesse.

A Tonton Christopher, merci pour ton soutien. A tes côtés j'ai bénéficié de ton expérience dans les domaines les plus importants de la vie. Tu es très rapidement devenu un vrai frère pour moi. Du master à la fin de ce doctorat, on s'est mutuellement soutenus et renforcé. Etre à tes côtés toutes ces années m'a permis de murir à vitesse grand V. Vous constituez toi et ta famille des modèles pour moi. J'espère pouvoir continuer à évoluer à vos côtés. La liste n'est pas exhaustive et ne saurait l'être. Merci pour tout.

A tous les doctorants, Salua merci pour tes conseils et ton soutien, garde cette qualité que tu as dire les vérités comme il faut. **Clothilde**, merci pour ton soutien et je te souhaite plein de réussite pour ta thèse. Tu es une excellente représentante des doctorants. **Antoine**, merci pour ton soutien et ta bonne humeur. Je te passe la main avec Steph, tes excellents résultats en master laissent présager une excellente thèse. **Doria**, merci pour ton soutien et ta gentillesse. **Gaétan, Adrien, Juan, Julien, Thomas, Claire, Sylvain, Cindy, Laura** merci pour votre gentillesse.

A tous les membres du Pôle sportif, **Éric, Fred, Sarah, Marie-Hélène, Pascale, Julien Yannick, Olivier, Jenny, Audrey**, merci de faire de ce lieu où (on passe énormément de temps) un endroit agréable pour le travail.

Natacha, Marielle, merci pour votre générosité et tous les services que vous rendait avec le sourire. Merci pour tout.

Allal, merci pour ton aide, tu nous as laissé plusieurs fois rester au-delà des horaires pour terminer notre travail, merci. Désolé pour ce fameux jour où on t'a réveillé... Mais le premier à avoir fait sonner l'alarme ça n'était pas moi (Cf partie tonton....).

A tous les bons profs que j'ai eu depuis la maternelle, Nicole, Mme Allard, M. Lambert, M. Landau, Mme Berrard, Mme Chaumulon ...

"En vérité, il y a dans le corps humain un morceau de chair qui, en bon état, permet au corps tout en entier de prospérer et qui, en mauvais état, le corrompt en entier, c'est le cœur"

REMERCIEMENTS	P 2
SOMMAIRE	P 6
LISTE DES ABREVIATIONS	P 11
INTRODUCTION	P 12
REVUE DE LA LITTERATURE	P 16
PARTIE 1 : LES CINETIQUES DE LA VO₂ LORS DE LA TRANSITION	
REPOS – EFFORT	P 18
1. Description générale	p 19
2. Effets de l'intensité d'effort	p 20
3. Les différentes phases de la cinétique de VO₂	p 22
4. Les facteurs limitants de la cinétique de VO₂	p 23
PARTIE 2 : LES CINETIQUES CARDIAQUES LORS DE TRANSITION	
REPOS – EXERCICE	P 28
1. Cinétique cardiaque	p 29
<i>1.1 Cinétique de Q_c, F_c et VES</i>	<i>p 29</i>
<i>1.2 Effets de l'intensité de l'effort</i>	<i>p 31</i>
<i>1.3 Etude de la cinétique de VES et de ses mécanismes sous-jacents.</i>	<i>p 32</i>
PARTIE 3 : MECANISMES CONDITIONNANT LE VES AU	
REPOS ET A L'EXERCICE	P 35
1. La fonction systolique	p 36
1.1 La fraction d'éjection	p 36
1.2 La contractilité.	p 37
1.3 La post-charge	p 37
1.4 La torsion du VG	p 38
<i>1.3.1 Orientations spécifiques des fibres myocardiques</i>	<i>p 38</i>

<i>1.3.2 Mécanique de la torsion</i>	<i>p 39</i>
<i>1.3.3 Rôle de la torsion</i>	<i>p 42</i>
2. La fonction diastolique	p 43
<i>2.1 La pré-charge</i>	<i>p 43</i>
<i>2.2 La relaxation du VG</i>	<i>p 44</i>
<i>2.3 La détorsion du VG</i>	<i>p 44</i>
<i>2.4 Le rôle de l'atrium gauche (AG)</i>	<i>p 46</i>
3. Adaptations du VES et de ses mécanismes sous-jacents à l'effort	p 47
<i>3.1 Adaptation du VES et des volumes ventriculaires</i>	<i>p 48</i>
<i>3.2 Adaptation de la fonction systolique à l'exercice</i>	<i>p 49</i>
<i>3.2.1 Diminution de la post-charge à l'exercice</i>	<i>p 49</i>
<i>3.2.2 Augmentation de la contractilité du VG à l'exercice</i>	<i>p 49</i>
<i>3.2.3 Augmentation de la torsion à l'exercice</i>	<i>p 51</i>
<i>3.3 Adaptation de la fonction diastolique à l'exercice</i>	<i>p 52</i>
<i>3.3.1 Adaptation de la pré-charge à l'exercice</i>	<i>p 53</i>
<i>3.3.2 Augmentation de la relaxation du VG</i>	<i>p 54</i>
<i>3.3.3 Augmentation de la détorsion du VG</i>	<i>p 55</i>
4. Présentation de l'étude n°1 : contexte scientifique, objectifs et hypothèses	p 58
PARTIE 4 : IMPACTS DE L'ENTRAINEMENT AEROBIE SUR LES CINETIQUES D'ADAPTATION DE LA VO₂ ET DU VG A L'EXERCICE	P 59
1. Effets de l'entraînement aérobic sur les cinétiques de VO₂	p 60
<i>1.1 Effet de l'entraînement aérobic sur la VO_{2max} et la cinétique de VO₂</i>	<i>p 60</i>
<i>1.2 Mécanismes sous-jacents</i>	<i>p 62</i>
<i>1.2.1 Facteurs cardiaques</i>	<i>p 62</i>
<i>1.2.2 Facteurs périphériques</i>	<i>p 62</i>

2. Adaptations cardiaques morphologiques et fonctionnelles au repos et à l'exercice induites par l'entraînement aérobic	p 64
2.1 <i>Adaptations cardiaques de repos : le cœur d'athlète</i>	<i>p 64</i>
2.1.1 <i>Adaptations morphologiques</i>	<i>p 64</i>
2.2 <i>Impact de l'entraînement aérobic sur la fonction ventriculaire gauche à l'exercice</i>	<i>p 67</i>
2.2.1 <i>Réponse de la fonction systolique à l'exercice</i>	<i>p 69</i>
2.2.2 <i>Réponse de la fonction diastolique à l'exercice</i>	<i>p 69</i>
3. Présentation de l'étude n°2 : contexte scientifique, objectifs et hypothèses	p 74
MATERIELS ET METHODE	P 75
1. Populations d'étude	p 77
2. Design expérimental	p 78
2.1 <i>Bilan anthropométrique et pression artérielles au repos</i>	<i>p 78</i>
2.2 <i>Bilan échocardiographique et pressions artérielles de repos</i>	<i>p 78</i>
2.3 <i>Exercice de pédalage incrémental</i>	<i>p 80</i>
2.4 <i>Exercices à charge constante</i>	<i>p 82</i>
2.4.1 <i>Généralités</i>	<i>p 82</i>
2.4.2 <i>Enregistrements échocardiographiques</i>	<i>p 84</i>
3. Analyse des données échocardiographiques	p 90
3.1 <i>Evaluations Doppler</i>	<i>p 90</i>
3.2 <i>Evaluations en mode 2D-strain</i>	<i>p 91</i>
3.2.1 <i>Principe</i>	<i>p 91</i>
3.2.2 <i>Apports de cette technique d'imagerie</i>	<i>p 92</i>
3.2.3 <i>Relecture des données 2D-strain</i>	<i>p 92</i>
3.3 <i>Paramètres dérivés du 2D-strain</i>	<i>p 95</i>

3.3.1. <i>Evaluations de la contractilité et de la relaxation intrinsèque</i>	<i>p 95</i>
3.3.2. <i>Evaluation des pressions de remplissage</i>	<i>p 95</i>
3.3.3. <i>Evaluation de la torsion ventriculaire gauche</i>	<i>p 96</i>
3.4. <i>Synthèse des évaluations réalisées</i>	<i>p 99</i>
4. Analyses statistiques	p 100
PUBLICATIONS	P 102
1. Publication n°1	p 103
2. Publication n°2	p 124
DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES	P 149
1. Discussion des résultats majeurs de l'étude n°1	p 150
1.1 <i>Implication importante de la diastole dans l'évolution du VES à l'exercice.</i>	<i>p 150</i>
1.1.1 <i>Implication de la pression de remplissage</i>	<i>p.151</i>
1.1.2 <i>Implication de la relaxation du VG</i>	<i>p 152</i>
1.1.3 <i>Implication de la détorsion du VG</i>	<i>p.153</i>
2. Discussion des résultats majeurs de l'étude n°2	p 156
2.1 <i>Adaptations cardiaques de repos</i>	<i>p 156</i>
2.2 <i>Impact de l'entraînement aérobie sur les cinétiques de VO₂, de Q_c et de F_c</i>	<i>p 156</i>
2.3 <i>Impact de l'entraînement aérobie sur les cinétiques de VES et de ses mécanismes sous - jacents</i>	<i>p 158</i>
2.3.1 <i>Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de la pression de remplissage</i>	<i>p.159</i>
2.3.2 <i>Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de relaxation du VG</i>	<i>p.161</i>

<i>2.3.3 Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de détorsion du VG</i>	<i>p 161</i>
2. Limites	p 163
3. Conclusion et perspectives	p 166
<i>3.1 Analyse des cinétiques au niveau régional</i>	<i>p 167</i>
<i>3.2 Mesures des cinétiques cardiaques pour des intensités d'exercice plus élevées</i>	<i>p 167</i>
<i>3.3 Mesures des cinétiques cardiaques dans d'autres populations</i>	<i>p 168</i>
<i>3.4 Utilisation de l'échocardiographie tridimensionnelle (3D)</i>	<i>p 169</i>
ANNEXE	P 171
BIBLIOGRAPHIE	P 173
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	P 191
ABSTRACT / RESUME	P 199

LISTE DES ABREVIATIONS

2D-strain: Echocardiographie bidimensionnelle

AG : Atrium gauche

ATP : Adénosine triphosphate

AVC: Fermeture de la valve aortique (aortic valve closure)

CI : Contraction isovolumique

CS : Déformation circonférentielle

CS_r_{diast} : Vitesse de déformation circonférentielle en diastole

CS_r_{syst} : Vitesse de déformation circonférentielle en systole

D A – V O₂ : Différence artério-veineuse

DTD : Diamètre télédiastolique

E : remplissage passif du VG

ECG : Electrocardiogramme

ES : Ejection systolique

Fc : Fréquence cardiaque

FE : Fraction d'éjection

GPAV : Gradient de pression atrio-ventriculaire

IMC : Indice de masse corporelle

ITV : Intégrale temps-vitesse

LS : Déformation longitudinale

LS_r_{diast} : Vitesse de déformation longitudinale en diastole

LS_r_{syst} : Vitesse de déformation longitudinale en systole

MVO : Ouverture de la valve mitrale (mitral valve opening)

PC : Puissance critique

PCP : Pression moyenne dans les capillaires pulmonaires

PFR : pic du débit de remplissage du VG (peak filling rate)

Qc : Débit cardiaque

RI : Relaxation isovolumique

Rot_{apex} : Rotation apicale

Rot_{base} : Rotation basale

RVP : Résistances vasculaires périphériques

SC : Surface corporelle

SIDI : Global strain imaging diastolic index

SL1 : Seuil lactique 1

STE : Speckle tracking echocardiography

SV1 : Seuil ventilatoire 1

TRIV : Temps de relaxation isovolumique

TTP : Time to peak

UTr : Pic de vitesse de détorsion

VE : Ventilation

VES : Volume d'éjection systolique

VG : Ventricule gauche

VO₂ : Consommation en oxygène

VO_{2cl} : Composante lente de la consommation d'oxygène

VO_{2es} : Consommation en oxygène à 'état stable

VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène

VTD : Volume télédiastolique

VTS : Volume télésystolique

INTRODUCTION

Afin de s'adapter aux contraintes environnementales, si petites soient elles, l'activité physique humaine a toujours été caractérisées par une augmentation des besoins énergétiques dans le but de permettre un mouvement adapté. De ce fait, le muscle a besoin d'une quantité et d'un débit d'adénosine triphosphate (ATP), seule molécule énergétique directement utilisable par les cellules, qui correspond à l'intensité de la contraction nécessaire au mouvement. Du fait de sa très faible capacité de stockage, les molécules d'ATP ont besoin d'une resynthèse perpétuelle, assurée par les filières énergétiques. Parmi ces filières énergétiques, la filière aérobie représente la filière de choix pour la plupart des efforts d'intensité modéré du quotidien. Sa mise en route nécessite une réponse coordonnée des systèmes pulmonaire, cardiovasculaire et musculaire afin d'augmenter le plus rapidement possible le flux de dioxygène (O_2) provenant de l'atmosphère et qui se dirige vers les mitochondries musculaires.

Traditionnellement, la performance de la voie aérobie, et par voie de fait la capacité d'adaptation du système cardio-respiratoire à l'effort, a principalement été évaluée en mesurant la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) au cours d'épreuves d'effort incrémentales maximales (c.à.d. allant jusqu'aux capacités cardio-respiratoires maximales d'un individu). Les nombreux travaux ont souligné que de nombreux facteurs influençaient la VO_{2max} . Celle-ci est améliorée chez des sportifs pratiquants des entraînements en endurance (entraînements dit "aérobie") alors qu'elle est diminuée dans des pathologies telles que l'obésité, le diabète, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) mais aussi simplement le vieillissement physiologique.

Bien que la VO_{2max} soit largement reconnue comme le principal facteur rendant compte de la performance aérobie d'une personne, un autre paramètre important à considérer est la vitesse d'adaptation de cette voie aérobie en réponse à un effort soudain. La réponse du système cardio-respiratoire dans les transitions du repos à l'effort trouve ses fondements dans les

découvertes des lauréats du prix Nobel, August Krogh et Archibald Vivian Hill qui ont quantifiée pour la première fois la réponse dynamique de la consommation d'O₂ à l'effort (VO₂). Cette approche innovante a permis à l'époque de comprendre la réaction adaptative du système cardiorespiratoire à une augmentation soudaine de la demande énergétique. Elle a mis en exergue l'importance de la cinétique d'adaptation de VO₂ en définissant pour la première fois le phénomène de "dette en O₂" qui se crée lors des transitions repos – effort. Même si l'évaluation de l'adaptation maximale reste importante, le concept de dette en O₂ a montré qu'il était essentiel pour juger d'une bonne tolérance à un effort. Plus la cinétique d'adaptation est lente, plus la dette en O₂ est importante et plus l'adaptation à l'effort est altérée

Les mécanismes sous-jacents à ces adaptations soudaines du système cardio-respiratoire a fait l'objet de nombreux travaux et constitue un champ très important d'étude en physiologie de l'exercice. Toutefois, l'adaptation du cœur à l'effort, et plus particulièrement du volume d'éjection systolique (volume de sang éjecté à chaque battement cardiaque) (VES) n'a fait l'objet que de très rares études, probablement lié à la difficulté à réaliser des enregistrements cardiaques non-vulnérants avec des fréquences d'acquisitions élevées. Par ailleurs, le VES résulte d'une multitude de facteurs sous-jacents conditionnant à la fois le remplissage (fonction diastolique) et l'éjection (fonction systolique) ventriculaire qu'il convient d'étudier pour comprendre finement l'adaptation dynamique du VES à l'effort.

Dans ce contexte, ce travail de thèse va avoir pour objectif d'évaluer les cinétiques d'adaptations cardiaques lors des transitions repos-effort. L'échographie cardiaque et ses dernières avancées technologiques basées sur l'étude des déformations myocardiques va constituer une solution de choix pour évaluer, à partir d'une étude de la mécanique ventriculaire gauche, la fonction myocardique régionale. La faculté à réaliser des enregistrements à intervalles réguliers proches afin d'avoir accès aux cinétiques d'adaptation des différents paramètres va nécessiter une approche originale basée pour chaque sujet de l'étude sur la

répétition d'épreuves à charges constantes (épreuves dites "rectangulaires"). Une première partie va consister à décrire finement les cinétiques d'adaptations cardiaques chez le sujet jeune sédentaire, alors qu'une deuxième partie s'attachera à évaluer l'impact de l'entraînement aérobie chez des cyclistes de très bon niveau rapportant de nombreuses années de pratique.

REVUE DE LA LITTERATURE

La revue de littérature va s'organiser autour de quatre parties.

La première partie abordera de manière synthétique l'adaptation de la VO_2 lors de la transition repos – effort. Du fait de ses profondes racines ancrées dans le large champ de la physiologie de l'exercice, la littérature concernant ce sujet est très abondante et ne manque pas d'imagination. Toutefois, dans cette thèse nous parlerons de cinétique de VO_2 simplement pour placer le contexte de nos études qui n'en font pas leur objet spécifique. Nous aborderons ainsi une présentation de la cinétique de VO_2 et de ses différentes phases ainsi que leurs facteurs limitants.

La seconde partie présentera les quelques études centrées sur la cinétique du VES lors de transition repos – effort.

La troisième partie fera le point sur les facteurs sous-jacents à l'évolution du VES qu'il conviendra d'évaluer. Cette troisième partie aboutira à la formulation d'hypothèses et à la présentation de **l'étude n°1**.

La quatrième partie s'attachera à décrire les effets de l'entraînement aérobic sur les cinétiques d'adaptation du système cardio-respiratoire à l'effort. Par ailleurs, nous décrirons quelles sont les adaptations qui vont permettre l'amélioration de la performance cardiaque à l'effort chez les sportifs d'endurance, adaptations qu'il conviendra d'étudier dans le contexte des transitions repos-effort. Cette dernière partie aboutira à la formulation des hypothèses et à la présentation de **l'étude n°2**.

Partie 1 : Les cinétiques de la VO_2 lors de la transition repos – effort.

1. Description générale.

Dès 1922, Hill et ses collaborateurs ont démontré que lors de la transition du repos à l'effort d'intensité modérée, la $\dot{V}O_2$ pulmonaire (c.à.d. celle qui est mesurée à la bouche) suivait une augmentation exponentielle en fonction du temps (**Figure 1A**).

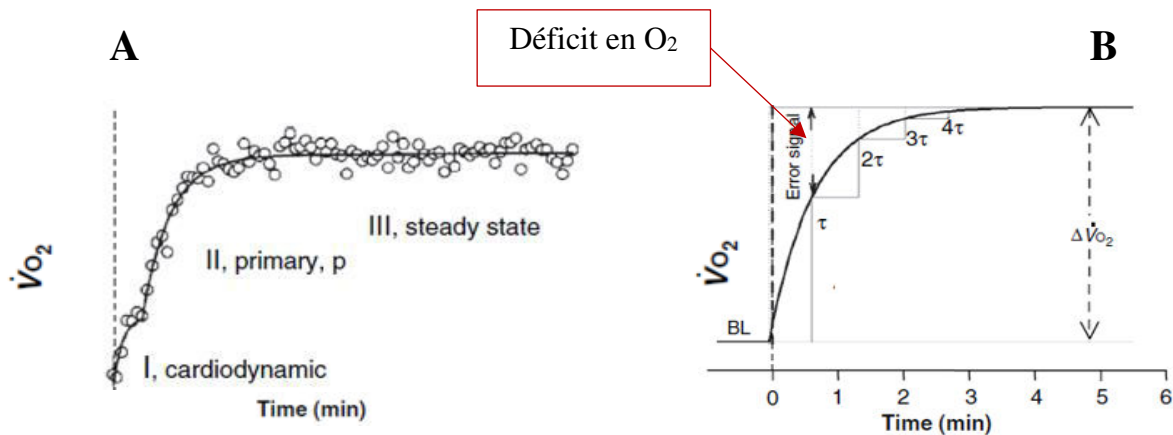


Figure 1 – A : Mesure cycle à cycle d’une cinétique de $\dot{V}O_2$ alvéolaire lors d’une transition repos - effort d’intensité modérée sur ergomètre. B : graphique représentant les propriétés fondamentales de la réponse de $\dot{V}O_2$ avec un modèle mono-exponentiel. BL (baseline) correspond à la $\dot{V}O_2$ de départ.

Graphiques adaptés à partir de la revue de David C. Poole et Andrew M. Jones, Comprehensive Physiology, 2012

A partir de ces travaux, l'évolution des moyens techniques et mathématiques a permis de mettre en évidence différentes phases dans cette adaptation : (1) cardio-dynamique, (2) primaire et (3) état stable. La vitesse à laquelle la $\dot{V}O_2$ augmente est définie par la constante de temps tau (τ) qui correspond au temps mis pour atteindre 63% de la $\dot{V}O_2$ de l'état stable. Dans ce contexte, le déficit d' O_2 a été défini comme étant l'aire à partir du temps 0, avec comme limite inférieure la courbe de $\dot{V}O_2$ et limite supérieure la projection de l'asymptote de la courbe de $\dot{V}O_2$ vers l'axe des ordonnées (**Figure 1B**), cette dernière étant la droite qui correspond aux besoins en énergie exigé par l'exercice. Ainsi, pour une augmentation de $\dot{V}O_2$ donnée, plus la $\dot{V}O_2$ de l'état stable ($\dot{V}O_{2es}$) est atteinte rapidement (c.à.d. plus la cinétique de $\dot{V}O_2$ est rapide

donc le τ est faible) moins ce déficit en O_2 sera important. En conséquence, la contribution de la voie anaérobie et les perturbations intracellulaires (e.g. augmentation de $[H^+]$, [lactate], et diminution [phosphocréatine]) seront moins importantes et la tolérance à l'effort sera améliorée. Le déficit en O_2 peut être calculé comme suit :

$$\text{Déficit } O_2 = \Delta VO_2 (\text{différence } VO_{2es} - VO_2 \text{ départ}) \cdot \tau$$

Ainsi le produit τVO_2 est un paramètre fondamental de la performance aérobie (Whipp et al 1970 et 1981) et des variations interindividuelles de ce produit (c.à.d. de vitesse de cinétique de VO_2) permettent de comprendre les différences, parfois importantes de performances athlétiques et de tolérance à l'effort (Andrew M. Jones et Burnley 2009; Berton et al. 2010; Rossiter 2011).

2. Effets de l'intensité d'effort.

Pour un individu donné, lors d'une transition repos-effort d'intensité constante, le profil de la cinétique de VO_2 dépend du domaine d'intensité dans lequel l'exercice est effectué, qui lui-même est caractérisé par la réponse métabolique provoquée par cet exercice chez cet individu (c.à.d. VO_2 , [lactate]) (Davis 1985; Gaesser et Poole 1996; Hill, Poole, et Smith 2002). Au niveau métabolique des repères ont été identifiés : le seuil ventilatoire 1 (SV1) le seuil lactique 1 (SL1) ainsi que la puissance critique (PC). Le SV1 correspond à l'élévation du rapport de la ventilation (VE) sur la VO_2 sans augmentation concomitante du rapport VE/VCO_2 . Dans ces conditions, l'augmentation de VE/VO_2 indique que l'élévation de la VE pour éliminer le CO_2 est disproportionnée par rapport aux besoins de l'organisme en O_2 . Le SV1 représente le « seuil d'adaptation ventilatoire ». Le SL1 quant à lui, correspond à la première cassure de la cinétique de la lactatémie par rapport à sa valeur de repos. Il constitue un passage clé entre les systèmes métaboliques aérobie et anaérobie. A eux deux, le SV1 et SL1 sont de bons indices

de la capacité aérobie d'un individu. Enfin, la PC est la puissance qui correspond d'une part à la plus grande VO_2 sous-maximale qui peut être stabilisée et maintenue à l'effort intense (D. C. Poole et al. 1988), d'autre part à la concentration sanguine maximale en lactate présente alors que l'on est à l'état stable (Andrew M. Jones et al. 2008). Lors d'un exercice incrémental maximal, les deux surviennent à environ 50% de la différence entre le SV1 et la VO_{2max} (Pringle et Jones 2002; Smith et Jones 2001). Ces repères métaboliques permettent au final de distinguer quatre domaines d'intensités présentés en **Figure 2**: le domaine modéré qui se situe en dessous du SV1, le domaine intense entre le SV1 et la PC, le domaine très intense entre la PC et la VO_{2max} et le domaine extrême pour lequel, du fait de la fatigue, l'arrêt de l'exercice se fait avant l'atteinte de la VO_{2max} .

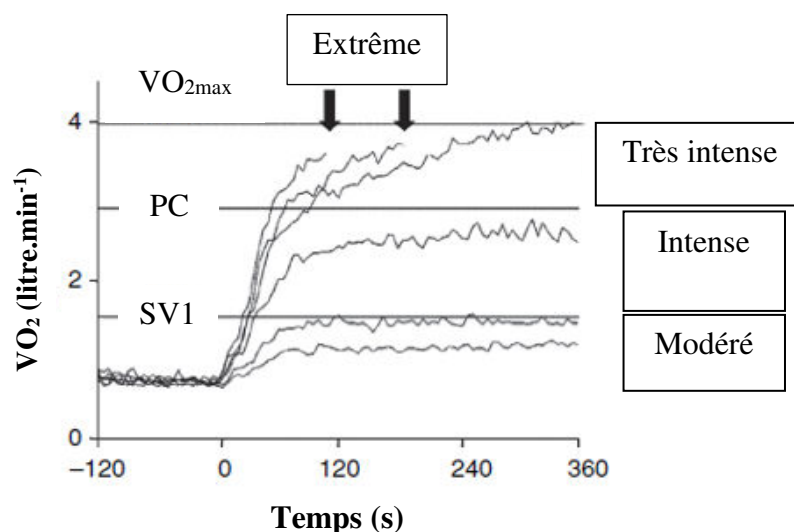


Figure 2 – Cinétiques de VO_2 lors de transitions repos-effort dans les quatre domaines d'intensités. A noter que pour les exercices modérés l'état stable est atteint rapidement ; pour l'exercice intensif l'état stable est retardé ; pour l'exercice très intensif l'état stable n'est pas atteint bien que la VO_2 se dirige vers la VO_{2max} . Pour le domaine d'intensité extrême, la fatigue provoque l'arrêt de l'exercice avant d'atteindre la VO_{2max} .

Graphique adapté à partir de la revue de David C. Poole et Andrew M. Jones, *Comprehensive Physiology*, 2012

Dans le cadre de cette thèse, en raison de limites méthodologiques propres aux techniques échocardiographiques utilisées, et plus particulièrement leurs fréquences d'acquisition ne

permettant pas des évaluations de qualité au-delà d'une Fc de 130 bat.min⁻¹, nous avons réalisé nos évaluations dans des domaines d'intensités modérées.

3. Les différentes phases de la cinétique de VO₂.

La cinétique de VO₂ peut être découpée en plusieurs phases. La première phase, caractérisée par une augmentation soudaine de la VO₂ est appelée composante cardio-dynamique. Ensuite la deuxième phase, caractérisée par une augmentation exponentielle, est appelée phase fondamentale ou phase pulmonaire jusqu'à l'état stable (Phase 3).

La phase 1 résulte d'augmentation du flux sanguin dans les poumons, en absence de changement des contenus artério-veineux en O₂ (Lador et al. 2008). Ainsi, comme l'augmentation du flux sanguin dans les poumons est proportionnelle à celle du débit cardiaque (Qc) (Higginbotham et al. 1986), la cinétique de cette phase 1, est vraisemblablement la conséquence de l'augmentation quasi instantanée du Qc, cette dernière étant elle-même due à l'augmentation concomitante de la Fc et du VES. Ainsi, du fait de son lien étroit avec la cinétique d'adaptation cardiaque à l'effort, la Phase 1 est aussi appelée "composante cardio-dynamique" (Yoshida, Yamamoto, et Udo 1993). Lors d'exercices modérés, la phase 2 (primaire) reflète non seulement l'augmentation continue du débit sanguin pulmonaire (c.à.d. résultante de l'augmentation du Qc) mais aussi l'élévation de l'extraction de l'O₂ au niveau des muscles actifs. Ainsi, la forme de la cinétique de VO₂ révèle des informations sur les ajustements des processus cardio-respiratoires (phase 1) et oxydatifs (phases 2 et 3).

4. Les facteurs limitant de la cinétique de VO₂.

Du fait que la voie aérobie nécessite la présence d'O₂ pour fonctionner, il ne fait aucun doute que dans le cas où la fourniture d'O₂ à la mitochondrie serait insuffisante, la vitesse du métabolisme oxydatif en serait directement limitée et que cela se manifesterait par une cinétique de VO₂ plus lente. Bien que la cinétique de VO₂ ait été étudiée depuis presque un siècle, la question de savoir quels mécanismes contrôlent l'adaptation de sa cinétique au début d'un exercice a été de nombreuses fois sujettes à controverse.

Le principe de Fick (1870) qui considère l'évolution de la cinétique de VO₂ comme rendant compte à la fois du transport de l'O₂ via l'appareil cardiorespiratoire et de son utilisation au niveau cellulaire résume et permet de bien comprendre les mécanismes sous-jacents de la cinétique de VO₂.

$$\text{Equation de Fick : } \text{VO}_{2(t)} = Q_{c(t)} * \underbrace{(\text{Contenu artériel en O}_2 - \text{Contenu veineux en O}_2)_{(t)}}_{\substack{\text{Différence artério-veineuse en O}_2 \\ (\text{D A-V O}_2)}}$$

Certains auteurs suggèrent que la cinétique de VO₂ était principalement déterminée par les variations de la capacité d'utilisation de l'O₂ au sein du muscle (Whipp et al. 1982), alors que d'autres considéraient que c'était l'apport en O₂ (médié par le débit cardiaque et balancement circulatoire) aux muscles actifs qui constituait l'étape limitante (Hughson, s. d.; Hughson et Morrissey 1982). Une synthèse des facteurs limitants pouvant entrer en jeu dans la cinétique de VO₂ est présentée en **Figure 3**.

Chez des sujets sains (de moins de 50 ans), la cinétique de VO₂ ne semble pas limitée par les apports en O₂ et cela même pour des exercices de haute intensité. Si c'était le cas, la cinétique de VO₂ serait accélérée en cas d'apport exogène (supplémentaire) en O₂, ce qui n'est

généralement pas retrouvé dans la littérature. En effet, les études ayant tentées d'augmenter les apports en O_2 par différents moyens tel qu'en améliorant la diffusion de l' O_2 dans la cellule (Grassi et al. 1998) par l'administration de drogues favorisant la libération d' O_2 par l'hémoglobine ou par l'inspiration de gaz hyperoxiques (Macdonald, Pedersen, et Hughson 1997; « Influence of recombinant human erythropoietin treatment on pulmonary O_2 uptake kinetics during exercise in humans - Wilkerson - 2005 - The Journal of Physiology - Wiley Online Library » s. d.) n'ont montré aucune accélération de la cinétique de VO_2 . Ces données suggèrent que, chez le sujet sain, la cinétique de VO_2 est principalement limitée par des facteurs locaux, voire à l'intérieur même des myocytes.

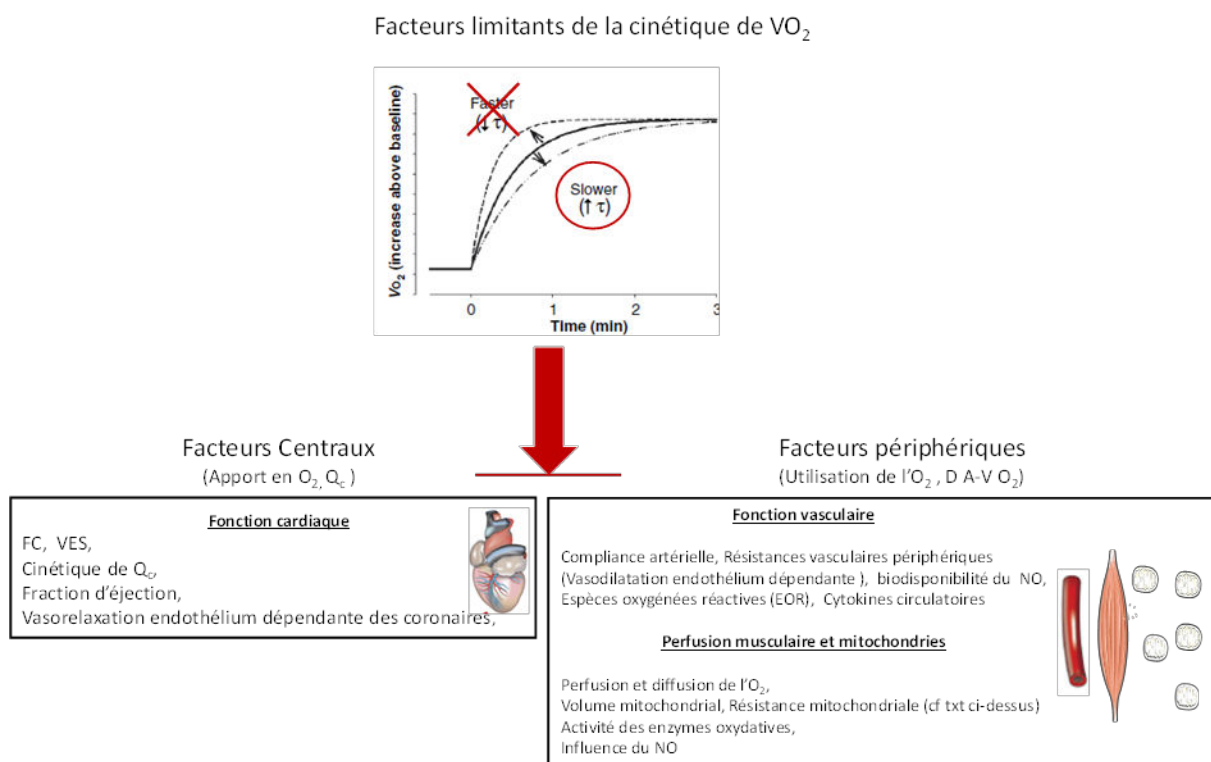


Figure 3 – Facteurs limitants des cinétiques de VO_2 .

Plus particulièrement, la respiration mitochondriale est étroitement liée à la vitesse d'hydrolyse de l'ATP dans le muscle (e.g. la concentration en ADP et en Pi active la

phosphorylation oxydative par rétrocontrôle). Les études qui se sont focalisées sur ce lien ont fortement suggéré que le déficit en O_2 était le résultat de la résistance de la mitochondrie à transférer dans la voie aérobie l'énergie et la capacitance métabolique déterminée au départ par le stock initial total de phosphocréatine. La cinétique de VO_2 apparaît alors comme étant principalement régulée par rétrocontrôle à partir des réactions instiguées par la créatine kinase. Cependant il est possible que d'autres facteurs contribuent aussi à l'inertie du métabolisme oxydatif musculaire. En effet, toutes les enzymes de la voie aérobie sont susceptibles de limiter la cinétique de VO_2 . Par ailleurs, une autre limitation possible de la cinétique de VO_2 est l'influence du monoxyde d'azote (NO) sur la fonction mitochondriale. En effet, par sa capacité à concurrencer la liaison de l' O_2 sur le cytochrome c oxydase, le NO peut inhiber plusieurs enzymes mitochondriales (G. c. Brown 2000; G. C. Brown 2007). De récentes études chez l'animal (Kindig et al. 2002, 2001) et chez l'humain (Andrew M. Jones et al. 2003, 2004; Wilkerson, Campbell, et Jones 2004) ont ainsi tenté de vérifier la possible implication du NO sur la cinétique de VO_2 en effectuant des injections de L-NAME pendant l'exercice (inhibiteur de la NO synthase). Cependant, la cinétique de VO_2 n'était améliorée que pour des exercices très intenses, suggérant ainsi que l'influence du NO n'était restreinte qu'aux fibres de type 2 (car plus impliquées lors d'exercices intenses). Les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer ces résultats restent à clarifier.

Cependant, il existe plusieurs situations dans lesquelles l'apport de l' O_2 pour la cellule musculaire pourrait être considéré comme la principale cause de ralentissement de la cinétique de VO_2 . Ces conditions se retrouvent principalement dans des états pathologiques tel que le diabète, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore dans le cadre du vieillissement normal (Kemps et al. 2010; David C. Poole et al. 2012; Prasad et al. 2007). Ainsi, les limites de la cinétique de VO_2 semblent dépendantes du type de population. Les facteurs périphériques apparaissent limitants chez les sujets jeunes

alors que dans le cadre de pathologies cardiorespiratoires tel que la BPCO, le diabète, l'obésité ou encore l'insuffisance cardiaque, les facteurs centraux semblent également impliqués (**Figure 4**).

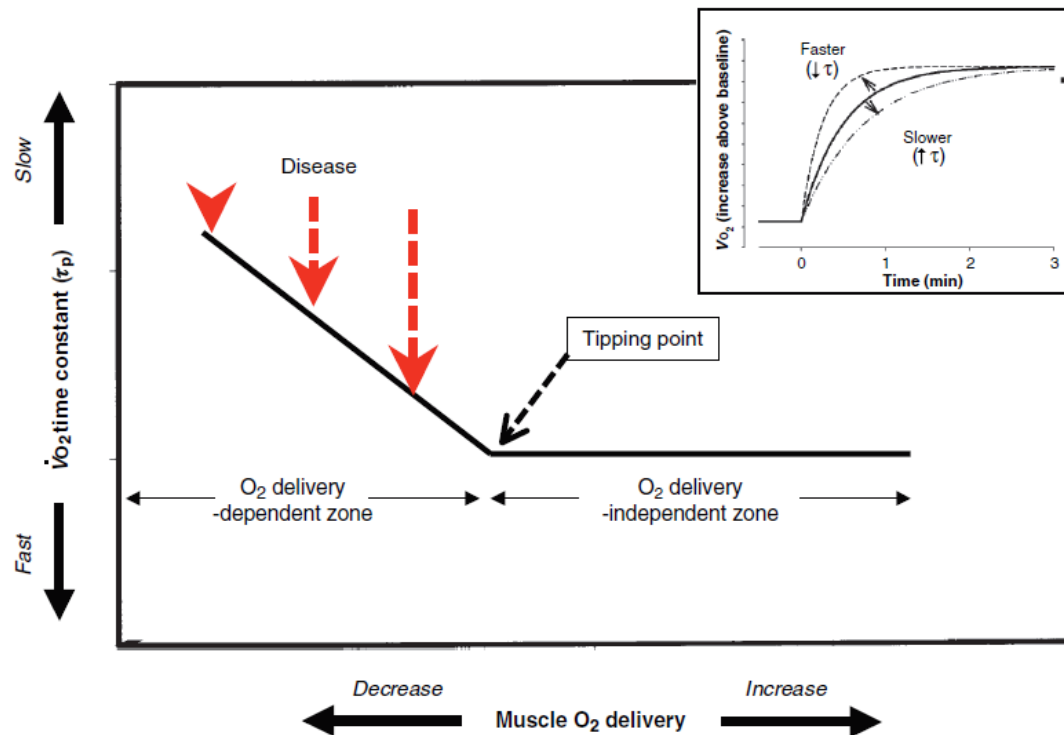


Figure 4 – Indépendance et dépendance des cinétiques de $\dot{V}O_2$ aux apports en O_2 chez des populations saines et pathologiques.

Tiré de Poole et Jones, Comprehensive Physiology, 2012

Synthèse :

Cette partie a décrit les différentes phases de la cinétique de VO_2 et a précisé les principaux facteurs qui la conditionnent. Lors de la première phase, dite phase cardio-dynamique, l'adaptation très rapide du système cardio-respiratoire apparaît déterminante dans l'augmentation de la VO_2 . Lors de la deuxième phase, c'est l'extraction de l' O_2 au niveau des muscles actifs qui devient prédominante dans le conditionnement de la cinétique de VO_2 . La question de savoir parmi ces facteurs conditionnant lesquels sont limitants à l'effort nécessite d'être clarifiée, mais il semblerait que dans les populations saines ce sont les facteurs périphériques d'utilisation de l' O_2 (respiration mitochondriale, enzyme oxydatives) qui sont limitants alors que dans les populations pathologiques ou âgées saines ce sont les facteurs centraux, de transport de l' O_2 aux muscles actifs (Q_c , balance circulatoire) qui sont limitants.

PARTIE 2

Les cinétiques cardiaques lors de transition repos – exercice.

1. Cinétique cardiaque.

1.1 Cinétique de Q_c , F_c et VES

La cinétique de Q_c est conditionnée conjointement par l'adaptation de F_c et de VES ($Q_c = F_c * VES$). Elle augmente rapidement en suivant une courbe exponentielle croissante, qui se caractérise par une première phase d'augmentation soudaine puis d'une phase de plateau (Loeppky et al. 1981; Cummin et al. 1986 ; Eriksen et al. 1990). En comparant la réponse du Q_c et de la VO_2 en fonction du temps, il semble que le Q_c répond plus rapidement que la VO_2 en début d'exercice alors que ce n'est pas le cas pour la $D A-V O_2$ (De Cort et al. 1991). La cinétique de Q_c apparaît donc jouer un rôle "moteur" et est principalement responsable de l'augmentation soudaine de VO_2 en début d'exercice (Lador et al. 2006) (*Figure 5*).

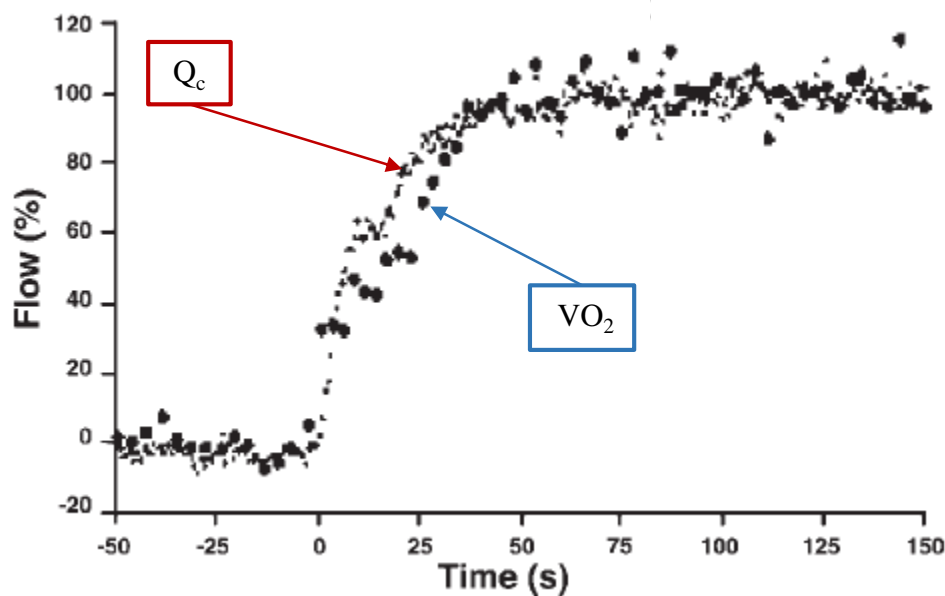


Figure 5 – Variations de Q_c et de VO_2 (exprimés en pourcentage de leur réponse maximale lors d'un exercice de 100W) en fonction du temps. La réponse de Q_c est supérieure à celle de la VO_2 durant les 40 premières secondes de l'exercice.

Lador et al, 2006

La cinétique de Fc augmente elle aussi rapidement en début d'exercice jusqu'à l'atteinte de l'état stable. Son rôle important dans l'adaptation du Qc a été mis en évidence dans un modèle d'exercice en position allongée (d'intensité modérée) au cours desquelles le VES n'augmentait pas alors que le Qc augmentait uniquement grâce à l'augmentation de la Fc (Harrison et al. 1963; Sonnenblick et al. 1965; Vatner et al. 1972). En outre, le rôle important de la Fc dans l'adaptation du Qc a été démontré au cours d'exercices durant lesquels la cinétique de Qc, de Fc et de VES ont été mesurée simultanément (Cummin et al. 1986). La réponse de la Fc (dans les 18 premières secondes d'un exercice à 100W) était supérieure à celle du VES (27% vs 10% de la valeur au repos, respectivement) soulignant ainsi la contribution supérieure de la Fc dans l'adaptation du Qc.

La contribution de la cinétique de VES, a beaucoup été discutée (Rushmer 1959; Chapman, Fisher, et Sproule 1960). Cependant, depuis les années 1970, il est largement reconnu que son rôle à l'exercice est d'une grande importance (Rowell et al., 1974; Clausen et al., 1976; Astrand et al., 1977). Les quelques études l'ayant mesuré, montrent qu'elle augmente de manière importante en début d'exercice jusqu'à l'atteinte de l'état stable (Loeppky et al. 1981; Cummin et al. 1986; Eriksen et al. 1990; Lador et al. 2008). Sa contribution importante dans l'adaptation du Qc a été constatée lorsqu'au repos, une augmentation de la Fc (générée par stimulation exogène) n'aboutissait pas à une augmentation de Qc, car elle s'accompagnait d'une réduction du VES (Harrison et al. 1963; Sonnenblick et al. 1965; Vatner et al. 1972). Ces résultats signifiaient donc que l'augmentation du VES à l'exercice permettait d'atteindre des valeurs de Qc qui ne serait pas atteignables par la seule sollicitation de la Fc.

1.2 Effets de l'intensité de l'effort

Lors de la transition du repos à l'exercice modéré le Qc, la Fc et le VES vont augmenter quasi immédiatement avec des constantes de temps d'environ 10s alors que pour la VO₂ la constante de temps est d'environ 30 à 40s (Borst, Hollander, et Bouman 1972; Henneman 1985; Hollander et Bouman 1975). La réponse cardiaque est facilitée par un retrait instantané du frein vagal parasympathique (Erickson et al. 1971; Fagraeus et Linnarsson 1976). Pour des exercices intensifs, voire très intensifs (intensif : entre le SV1 et la PC, très intensif : entre la PC et la VO_{2max}) bien qu'elles atteignent des amplitudes d'adaptation plus élevées, les cinétiques de Qc et de Fc sont plus lente et deviennent biphasique, avec une première phase d'adaptation rapide suivit d'une phase d'adaptation plus lente jusqu'à l'atteinte de l'état stable (Hebestreit et al. 1998; Inman et al. 1987; W. B. Jones et al. 1970). Une des raisons expliquant cette adaptation plus lente est que l'augmentation plus importante de la Fc nécessite en plus une stimulation sympathique (qui implique un délai supplémentaire pour augmenter la Fc). En ce qui concerne la cinétique de VES très peu d'études se sont intéressées à son évolution pour différents domaines d'intensité d'exercice. Une étude de Cummin et al (1986) montre que pour des exercices de 50 W et 100 W le pourcentage de réponse du VES à 18s n'augmente pas est reste d'environ à 10% de sa valeur de repos et que pour des exercices de 150 W son pourcentage de réponse augmente à 15,5% (Cummin et al. 1986). Une autre étude a montré qu'une augmentation de l'intensité d'exercice de 50W à 100W impliquait une augmentation de l'amplitude à l'état stable de 122,7 mL à 131,7 mL. Toutefois, cette étude ne donne aucune information concernant la vitesse d'adaptation du VES en fonction de ces deux intensités d'exercice (Lador et al. 2008).

1.3 Etude de la cinétique de VES et de ses mécanismes sous – jacents.

Chez le sujet sain, l'évaluation de la réponse cardiaque à l'effort a fait l'objet de nombreux travaux (Loring B. Rowell 1993; Hughson, s. d.; P.Cerretelli « Gas Exchange in Exercise - Comprehensive Physiology » s. d.). Toutefois, les évaluations ont quasi-exclusivement été réalisées lors d'état stables physiologiques, et très peu d'entre-elles ont mesuré des cinétiques de VES lors de transition du repos à l'exercice. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce manque d'information dans la littérature scientifique. Tout d'abord, une des principales raisons provient de verrous d'ordre méthodologiques. En effet, à ce jour parmi les méthodes non vulnérantes de mesure du VES, très peu sont capables de faire des enregistrements à chaque battement. Les premières techniques qui sont considérées comme les gold standard pour la mesure du VES, telles que la méthode directe de Fick et la dye-dilution, sont des techniques trop invasives pour être utilisées chez le sujet sain. Les techniques de ré-inhalation de gaz (Acétylène, dioxyde de carbone) demandent, quant à elle, des périodes d'état stable (c.-à-d. phase de plateau) qui empêchent la mesure de cinétique de VES qui correspondent par définition à un état transitoire instable. Par ailleurs, dans le large champ de la physiologie de l'exercice, la mesure des cinétiques de la fonction cardiaque lors de transition repos – exercice a principalement été réalisée en parallèle à celle des cinétiques de VO_2 . Dans ce contexte, le paramètre ayant le plus suscité d'intérêt fut le Q_c et non les facteurs le conditionnant. En effet, des techniques non – invasives d'impédancemétrie thoracique et d'échocardiographie Doppler sont utilisables lors de transition repos – exercice mais malgré cela les cinétiques de VES ont été peu étudiées.

A notre connaissance seules quelques études (Loeppky et al. 1981; Cummin et al. 1986; De Cort et al. 1991; Lador et al. 2008; Koga et al. 1996; Adams et al. 1987; Eriksen et al. 1990), ont mesuré des cinétiques de VES battement par battement lors de transitions repos – exercice en position non – allongée. Parmi ces études certaines ont utilisé l'impédancemétrie (ou des

dérivés) (Koga et al. 1996; Lador et al. 2008). Or, il a été démontré que l'impédancemétrie surestime les valeurs basses alors qu'elle sous-estime les valeurs élevées de VES (Kanstrup, Marving, et Hoilund-Carlsen 1992) et de ce fait la majorité des auteurs l'ayant utilisé à l'exercice se sont satisfaits de la mesure du VES dans des conditions très sous – maximales (**Figure 6**).

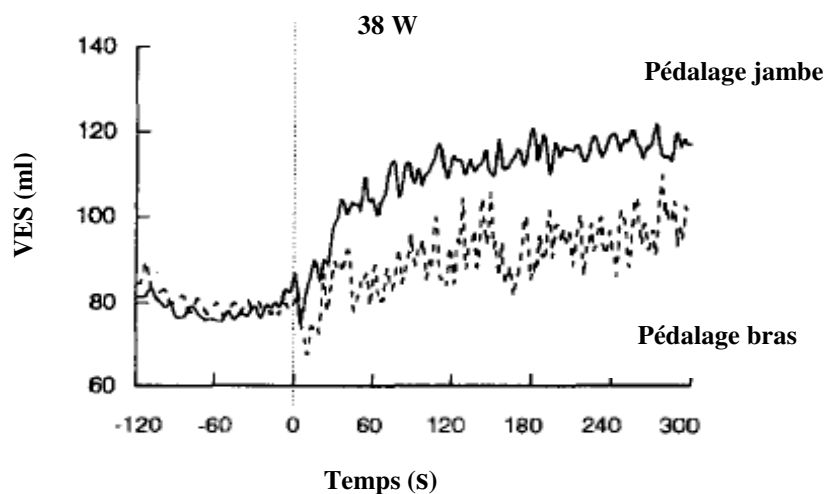


Figure 6 – Cinétiques d'adaptation du VES tout au long de la transition repos – effort.

La cinétique de VES présentée dans cette étude a été mesurée lors d'exercice sous – maximaux de seulement 38 W.

Koga et al, 1995

L'étude de Lador et al présente, quant à elle, des cinétiques de VES estimée par modélisation du flux aortique pulsatile à partir de la pression artérielle. Outre le fait qu'elle soit très fastidieuse, cette technique nommée *Modelflow*® fait l'objet de droits d'auteurs ce qui explique qu'elles soit peu utilisée dans la littérature scientifique.

Les autres études ont pour la plupart utilisé l'échocardiographie Doppler qui fut validé en 1985 (Mehta et al. 1985) et qui pour la mesure du VES battement par battement est extrêmement chronophage (mesure des intégrales temps vitesse battement par battement).

Par ailleurs, il est reconnu que le VES est conditionné par de nombreux mécanismes sous – jacents. Or, à notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude ayant évalué simultanément les cinétiques (c.-à-d. vitesse d'adaptation) de ces mécanismes et celle du VES lors de la phase de transition repos – exercice, qui comme nous l'avons précédemment présenté constitue une phase cruciale qui va conditionner de manière importante la bonne adaptation de l'organisme à l'exercice. La cinétique de ces mécanismes et leurs liens avec le VES pendant cette phase reste donc à déterminer.

Finalement, sur la base de cette revue de la littérature on constate que la cinétique de VES a été peu étudiée et qu'en ce qui concerne celle de ses mécanismes sous – jacents, lors de la transition repos – exercice tout reste à démontrer.

PARTIE 3 : Mécanismes conditionnant le VES au repos et à l'exercice.

Le VES est conditionné par de nombreux facteurs qui impactent les fonctions systoliques et diastoliques (**Figure 7**). Il correspond à la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS). Le VTD nous renseigne sur la capacité de remplissage maximal du ventricule. Plus le VG a une capacité de remplissage importante plus il pourra éjecter un grand volume de sang (Higginbotham et al. 1986). Le VTS quant à lui désigne le volume de sang résiduel restant dans le ventricule gauche (VG) à la fin de l'éjection.

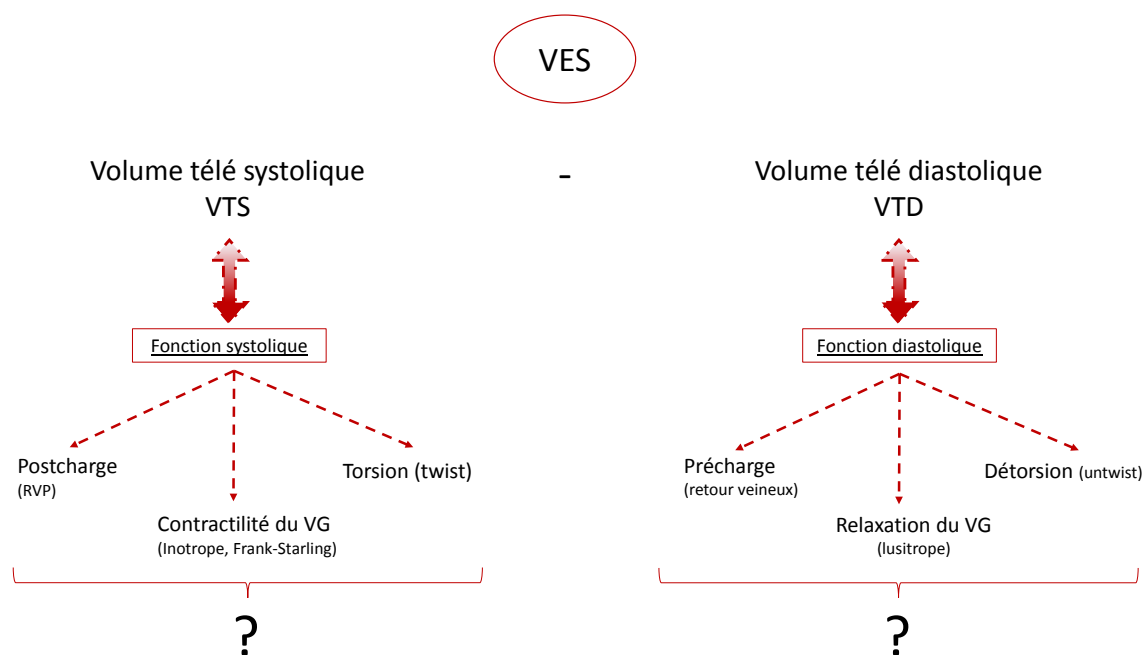


Figure 7 – Paramètres de la fonction systolique et diastolique conditionnant le VES.

1. La fonction systolique.

1.1 La fraction d'éjection

Pour un VTD donné, plus le VTS est petit, plus cela signifie que la force de contraction du VG est importante. La fraction d'éjection (FE) correspond au quotient du $((VTD - VTS)/VTD) \times 100$

ou $(VES/VTD)*100$. Elle représente donc la capacité du VG à éjecter le VTD. De par sa sensibilité aux variations des conditions de charge et de contractilité (Robotham et al. 1991), la FE est l'indice de fonction ventriculaire le plus utilisé en clinique. Au repos, une FE normale se situe au-dessus de 55% (Lang et al. 2005).

1.2 La contractilité.

La contractilité est la capacité des cellules musculaires myocardiques à se contracter par la création de ponts actine-myosine, en réponse à un potentiel d'action. Elle décrit la capacité du VG à éjecter le VES pour une condition de charge donnée (Solaro 2011). Traditionnellement, les déterminants de la systole sont divisés en plusieurs catégories : celles qui sont impactées par les variations de remplissage du VG et/ou par les changements des conditions de charge de l'aorte (ou de l'artère pulmonaire) d'une part, et celle qui sont considérée comme étant plus intrinsèque au myocarde. Le terme contractilité est généralement utilisé pour la dernière catégorie (c.-à-d. par convention, la contractilité n'est pas les changements de la fonction systolique qui se produisent lorsque les conditions de charges varient ; c'est tout le reste). Elle peut être estimée par la mesure du pic de l'onde S' en Doppler tissulaire (Vinereanu et al. 2002), les déformations myocardiques en systole par échographie bidimensionnelle en mode speckle tracking (2D-strain) (Morris et al, 2017). Plus récemment une étude de Ferferieva et al a montré que les vitesses de déformations en systole étaient des indices de contractilité myocardique intrinsèque plus robustes car elles étaient moins influencées par la post-charge (Ferferieva et al. 2012).

1.3 La post-charge.

Selon la loi de Laplace, le déplacement des fluides entre deux compartiments dépend de la différence de pression qui existe entre ces deux compartiments. Plus le gradient de pression entre les deux compartiments est important, plus le déplacement du fluide à partir du

compartiment de haute pression vers le compartiment de basse pression sera facilité. Dans ce contexte la post-charge est définie comme étant l'ensemble des forces qui s'opposent à la contraction des fibres myocardiques en systole et qui vont ainsi augmenter la résistance à l'éjection (Norton 2001). Par exemple une cause d'augmentation de la post-charge est l'augmentation des pressions artérielles systémiques. Par conséquent, plus la post-charge diminue, plus la contractilité du VG augmente (Elstad, Toska, et Walløe 2002).

1.4 La torsion du VG.

Un autre élément à prendre en compte dans l'adaptation de la fonction systolique est la torsion du VG. Le phénomène de torsion du VG étant moins connu, nous allons le présenter plus en détails.

1.3.1 Orientations spécifiques des fibres myocardiques

Les fibres myocardiques constituent une bande continue tridimensionnelle qui change progressivement d'orientation, en passant d'une hélice droite au sous – endocarde à une hélice gauche au sous – épicarde (**Figure 8**) (Torrent-Guasp et al. 2001).

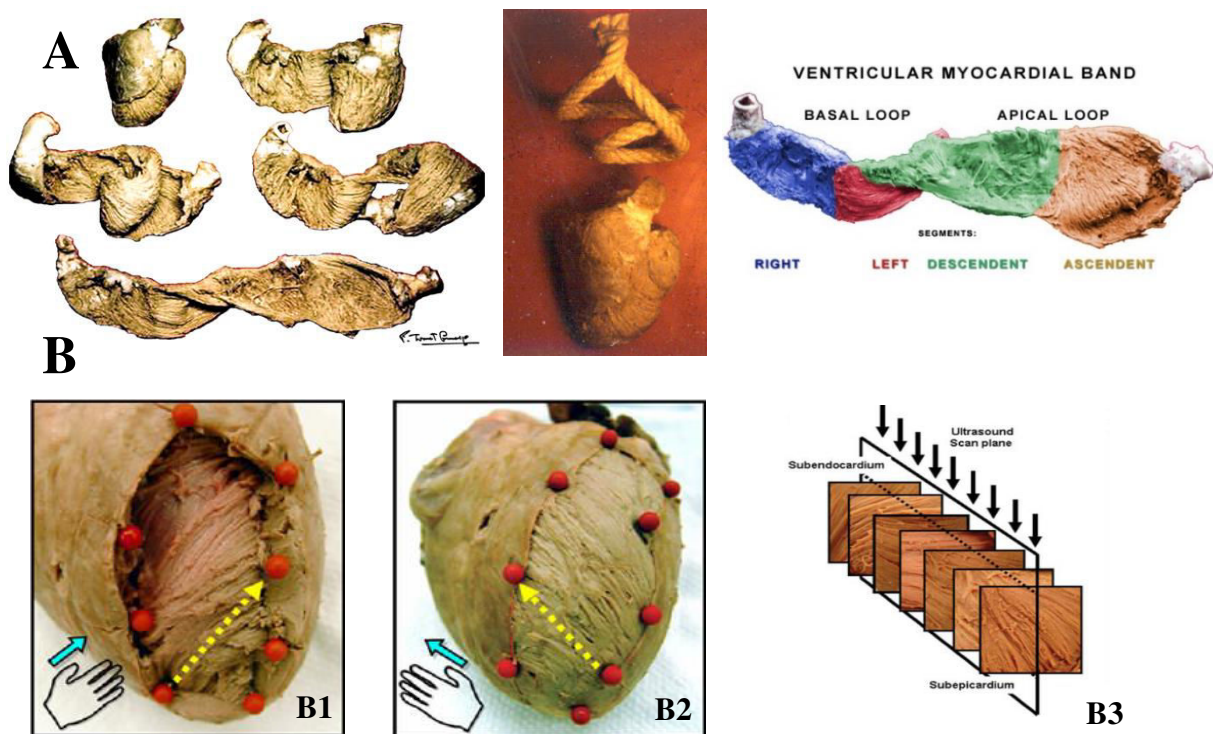


Figure 8 – A : la bande myocardique selon Torrent-Guasp. B : orientation des fibres myocardiques selon leur profondeur au sein de la paroi myocardique (région sous-endocardique en B1, région sous-épicaudique en B2 et distribution transmurale en B3)

1.3.2 Mécanique de la torsion

Cette orientation opposée des fibres en hélices résulte, lors de la contraction du myocarde, en un glissement des feuillets l'un sur l'autre ce qui s'apparente à des contraintes de cisaillements. Ces contraintes de cisaillement se produisent sur les plans circonférentiel – radial, radial – longitudinal et circonférentiel – longitudinal. La contrainte de cisaillement la plus importante est la contrainte qui s'effectue sur le plan circonférentiel – longitudinal et est visuellement identifiée comme étant une torsion du VG (**Figure 9**) (Opdahl et al. 2015).

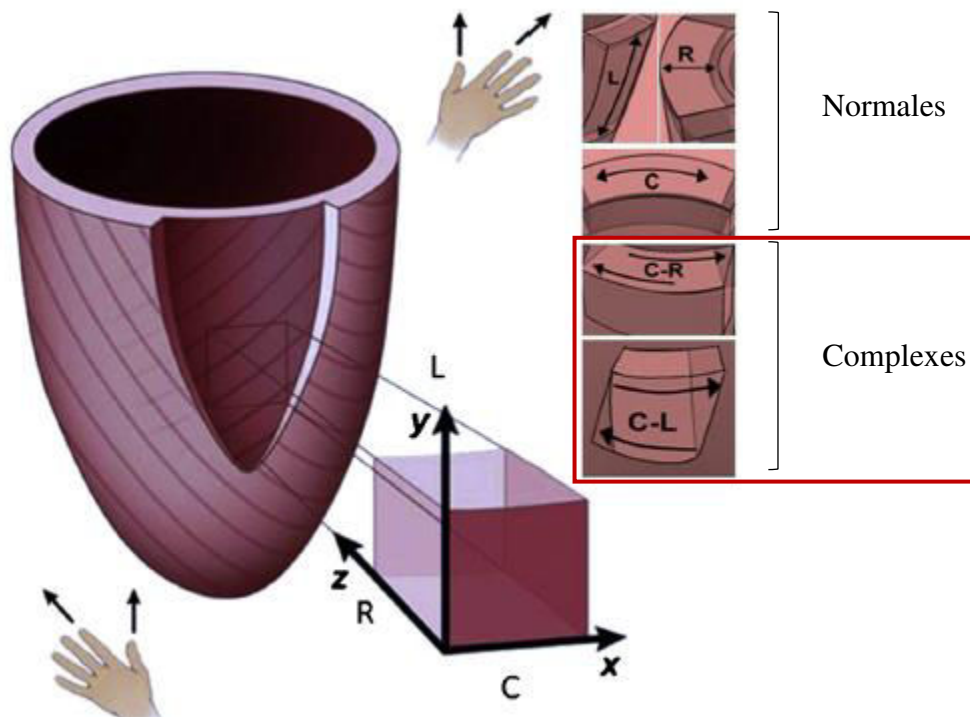


Figure 9 – Les contraintes circonférentielles – radiales et circonférentielles – longitudinales qui constituent la torsion du VG. Les déformations longitudinales (L), radiales (R) et circonférentielles (C) sont dites normales. Les déformations résultantes de différentes composantes circonférentielle – radiale (C-R) et circonférentielle-longitudinale (C-L) sont plus complexes et correspondent à la torsion du VG.

Opdahl et al 2015.

Lorsque qu'on regarde le VG à partir de l'apex, la contraction du feuillet sous-épicaudique fait tourner l'apex dans le sens antihoraire et la base dans le sens horaire alors que de par son orientation opposée, la contraction du feuillet sous-endocardique tend, de manière opposée au feuillet sous-épicaudique, à faire tourner l'apex sens horaire et la base le sens antihoraire. La raison pour laquelle ces forces opposées ne s'annulent pas est que le sous-épicaudique est plus éloigné de l'axe de rotation du VG et possède donc un plus grand bras de levier ce qui lui permet de dominer la direction globale de la rotation (Taber, Yang, et Podszus 1996) (*Figure 10*).

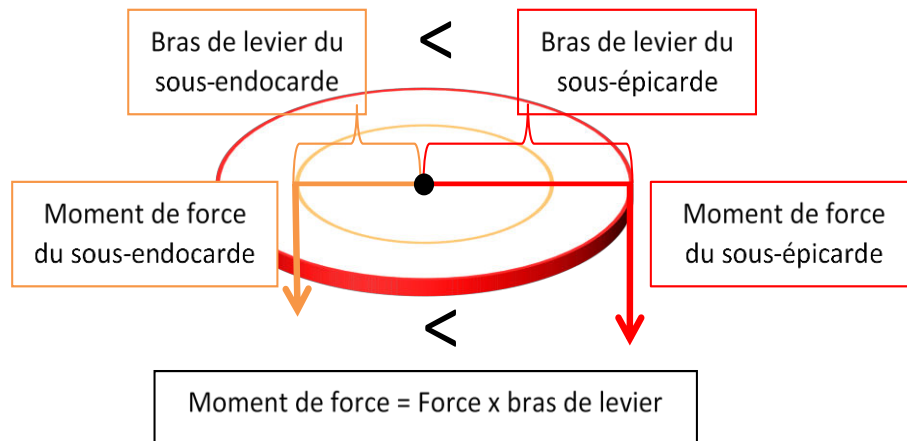


Figure 10 – Schéma des moments de force des feuillets sous-endocardique et sous-épicaire.

Cependant, l'activation électrique va se produire plus précocement au niveau du sous-endocarde (Boineau 2006; Gurev et al. 2010) pendant la phase de contraction isovolumétrique (CI) ce qui va créer une brève torsion du VG dans un sens opposé à celle que l'on va observer en fin de systole. Pendant la phase d'éjection systolique (ES), l'activation électrique va se produire sur les des deux feuillets mais comme le bras de levier du sous – épicaire est supérieur, ce dernier va dominer la direction globale de la torsion du VG (Sengupta, Khandheria, et Narula 2008). Une schématisation de ces évènements et présentée en **Figure 11**.

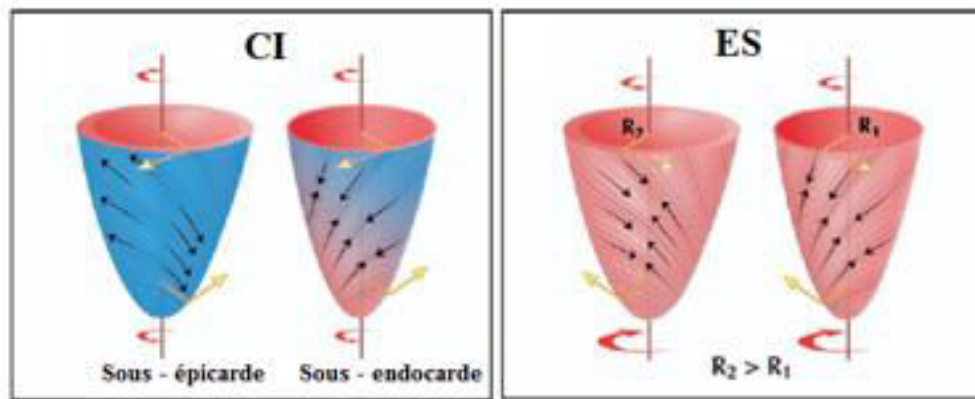


Figure 11 – La torsion au cours du cycle cardiaque. CI = contraction isovolumétrique, ES = éjection systolique. Les rayons R_1 et R_2 représente la distance entre l’axe de rotation central du VG et le feuillet sous-endocardique et le feuillet sous-épicardique respectivement. $R_2 > R_1$ signifie que le bras de levier du sous-épicarde est supérieur et que donc le sous-épicarde va imposer son sens de rotation à l’ensemble du VG.

Schéma adapté de Sengupta et al., 2008

1.3.3 Rôle de la torsion

Lors de la phase d’éjection, la torsion du VG permet une distribution uniforme du stress pariétal sur la paroi myocardique (Arts et Reneman 1989). De plus, la torsion permet un raccourcissement plus important des sarcomères (Beyar et Sideman 1985). Elle joue ainsi un rôle fondamental dans l’efficacité mécanique du VG en permettant une FE de 60% avec un raccourcissement des fibres de seulement 15%. Sans torsion, la FE serait d’environ 15-20% (Buckberg et al. 2006) alors qu’une FE normale se situe au-dessus de 55% (Lang et al. 2005). La torsion permet également d’améliorer le rendement énergétique du myocarde. Avec un raccourcissement myocardique minimal, elle crée de hautes pressions intraventriculaires ce qui va faciliter l’éjection et ainsi diminuer la demande en O_2 lors de la contraction (Esch et al. 2009; Sengupta, Khandheria, et Narula 2008). L’évolution de la torsion au cours du cycle cardiaque est présentée en **Figure 12**.

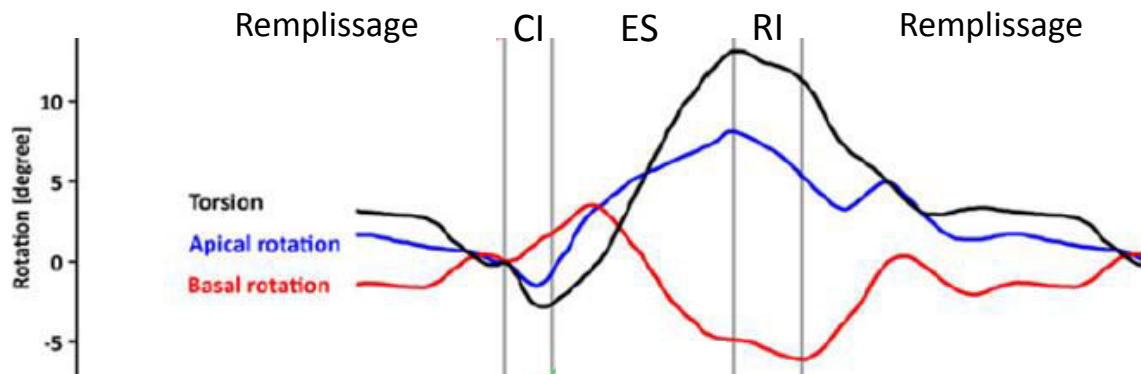


Figure 12 – Evolution des rotations apicale, basale, et de la torsion au cours du cycle cardiaque. CI = contraction isovolumétrique, ES = éjection systolique, RI= relaxation isovolumique. La torsion est calculée comme la différence entre la rotation à la base et la rotation à l’apex.

Graphique tiré de “Left ventricular rotation: a neglected aspect of the cardiac cycle”, Bloechlinger et al. , 2010.

2. La fonction diastolique.

2.1 La pré-charge.

La pré-charge correspond à l’ensemble des facteurs impliquant un étirement des fibres cardiaques en diastole (Norton 2001). Un des paramètres qui la caractérise est le VTD. Par ailleurs, un facteur conditionnant la pré-charge est la pression de remplissage. Chez le sujet sain, l’augmentation de la pression de remplissage facilite le remplissage. Elle correspond à la pression dans le VG à la fin du remplissage passif (c.-à-d. pression dans le VG juste avant la contraction des oreillettes) et sa mesure directe n’est possible que par l’introduction invasive d’une sonde de mesure des pressions dans le VG. Toutefois, lorsque le remplissage passif se termine, en fin de diastole cela signifie que le GPAV tend vers zéro et les pressions à l’intérieur des capillaires pulmonaires, de l’AG et du VG s’égalisent (Higginbotham et al. 1986; Hurrell et al. 1997). Ainsi, la mesure de la pression à l’intérieur des capillaires pulmonaire constitue un bon indice de la pression de remplissage du VG (Higginbotham et al. 1986).

2.2 La relaxation du VG

La relaxation peut être définie comme étant le retour du myocarde à sa position de repos conséquemment à la séparation des ponts actine-myosine (Prabhu et Freeman 1992). C'est une propriété active du myocarde qui va conditionner le GPAV et donc le remplissage du VG en début de diastole. Elle peut être estimée par la mesure invasive de la constante de temps (τ) de la chute de pression dans le VG lors de la phase de relaxation isovolumique, par l'onde E' en Doppler tissulaire (Opdahl et al. 2009) ou par les vitesses de déformation en diastole en « speckle tracking echocardiography » (STE) (Wang et al. 2007). Au niveau moléculaire, la relaxation va être conditionnée par différents éléments tels que la dissociation du Ca^{2+} avec la troponine C et la vitesse de repompage du Ca^{2+} par les pompes SERCA (Neves et al. 2016).

2.3 La détorsion du VG

Un autre élément conditionnant fortement la fonction diastolique est la détorsion du VG. La détorsion correspond au retour de torsion en diastole. Une représentation de la détorsion est présentée en **Figure 13**.

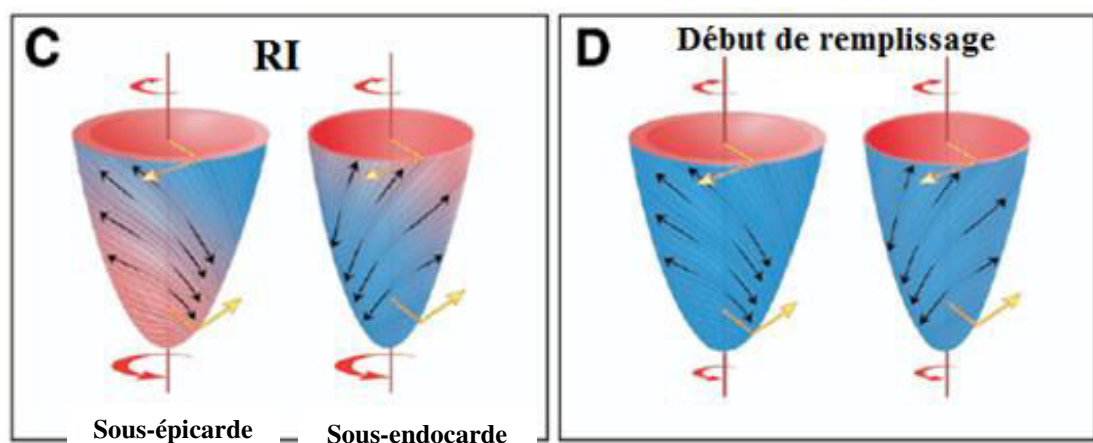


Figure 13 – La détorsion au cours du cycle cardiaque. RI = relaxation isovolumétrique.

Schéma adapté de Sengupta et al., 2008

Des études récentes ont montré des corrélations très significatives entre la torsion en fin de systole et la vitesse de détorsion (Doucende et al. 2010; Notomi et al. 2008; Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011), soulignant ainsi le lien entre systole et diastole (c.à.d. le couplage systole/diastole). Durant la systole, la torsion emmagasine de l'énergie dans les composants élastiques du myocarde comme la titine (c.-à-d. protéine sarcomérique qui régule l'élasticité du sarcomère) et dans la matrice extra cellulaire (Bell et al. 2000; Fukuda et al. 2001; Helmes et al. 2003). Cette énergie potentielle stockée en systole est transformée en énergie cinétique lors de la détorsion rapide au tout début de la diastole. Ce mécanisme est très précoce puisqu'environ 40% de la détorsion se fait durant la phase de relaxation isovolumique (Notomi et al. 2006). De manière intéressante, la détorsion débute très précocement à l'apex, avant la fermeture des valves aortiques (Van Dalen et al. 2008; Doucende et al. 2010; Notomi et al. 2006). Cette détorsion apicale précoce va diminuer la pression au niveau de l'apex, créant un gradient de pression intra-ventriculaire et favorisant ainsi le GPAV et *in fine* le remplissage passif (**Figure 14**).

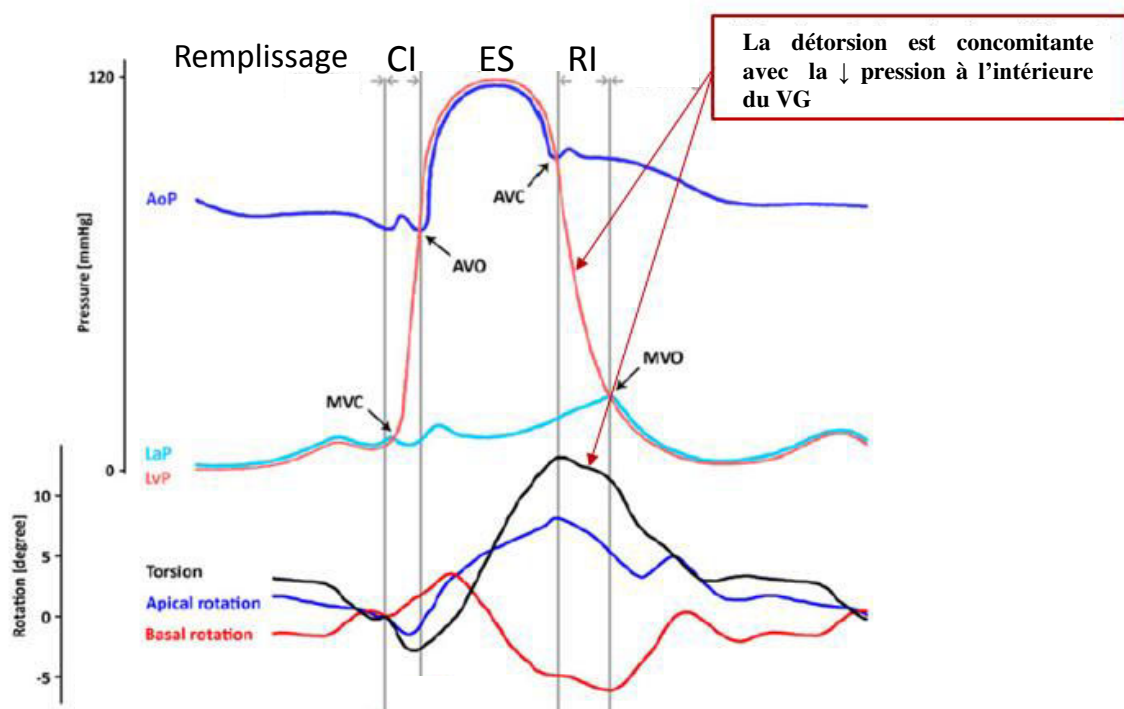


Figure 14 – Relation entre la détorsion et les courbes de pression dans le VG au cours cycle cardiaque au repos. AoP (pression aortique), LaP (pression atriale gauche), LvP (pression ventriculaire gauche), MVC (fermeture de la valve mitrale), AVO (ouverture de la valve aortique), AVC (fermeture de la valve aortique), MVO (ouverture de la valve mitrale).

Graphique tiré de “Left ventricular rotation: a neglected aspect of the cardiac cycle”, Bloechlinger et al. , 2010.

2.4 Le rôle de l’atrium gauche (AG)

Du fait sa position, il est intuitivement compréhensible que la pression dans l’AG joue un rôle majeur dans le GPAV qui accompagne le remplissage du VG. Dans un premier temps, il agit comme un conduit car le volume de sang provenant de la veine pulmonaire arrive à l’AG au moment où ce dernier se relâche (c.-à-d. augmentation du volume interne de l’AG). Durant cette période, le sang est seulement transmis au VG par simple transport. Dans un deuxième temps, en se contractant l’AG agit aussi en tant que pompe motrice dans le remplissage du VG. On peut en conclure que l’AG agit comme un réservoir qui emmagasine du sang et de l’énergie sous forme de pression en systole qu’il restitue au VG en diastole. De plus il semblerait que le

GPAV est influencée par la compliance de l'AG. Ainsi un AG plus rigide provoque une augmentation du remplissage passif au début de la diastole mais lors de sa vidange il provoquera une chute du GPAV plus rapide et une décélération du remplissage passif plus précoce (Appleton, Hatle, et Popp 1988; Keren et al. 1986; Keren, Sonnenblick, et LeJemtel 1988; Solomon, Barbier, et Glantz 1999; Masuyama et al. 1992).

Synthèse

Au cours de cette partie nous avons présenté les différents mécanismes qui conditionnent le VES au repos. Il en ressort que le VES est régulé par des mécanismes qui dépendent à la fois de la fonction systolique et de la fonction diastolique tels que les conditions de charge, la contractilité et la relaxation. En outre, nous avons présenté le rôle important de la torsion du ventricule, lors de la systole pour optimiser l'éjection, mais aussi et surtout en diastole puisque la détorsion provoque la création d'un gradient de pression intra-ventriculaire, complémentaire au GPAV, qui conditionne le remplissage passif.

3. Adaptations du VES et de ses mécanismes sous-jacents à l'effort

L'objectif de cette partie va être de préciser les mécanismes important dans l'adaptation du VES en condition d'exercice. Cependant, il est important de signaler que les informations disponibles dans la littérature scientifique sont le plus souvent basées sur des évaluations réalisées lors d'états stables physiologiques, et les cinétiques d'adaptations présentées rendent compte de l'évolution de ces mécanismes dans le cadre d'exercices d'intensités croissantes. De ce fait, ces évaluations se distinguent des cinétiques d'adaptation en fonction du temps au cours de transition repos-exercice d'intensité constante, telle que nous l'entendons dans le cadre de ces travaux de thèse.

3.1 Adaptation du VES et des volumes ventriculaires.

L'évolution du VTD, du VTS et du VES est représentée en **Figure 15**. A l'effort, plusieurs mécanismes vont se mettre en place afin d'optimiser le remplissage du VG (pression de remplissage, relaxation myocardique et détorsion) et permettre au VTD d'augmenter à l'exercice (Higginbotham et al. 1986). Toutefois, pour des intensités supérieures à 50 % de la VO_{2max} , les mécanismes d'optimisation du remplissage ne semblent plus suffire et le VTD diminue légèrement jusqu'à l'exercice maximal (Di Bello et al. 1996; Caso et al. 2000). De plus, du fait de l'augmentation de la contractilité, le VTS diminue progressivement jusqu'à atteinte de la VO_{2max} (Higginbotham et al. 1986). Par conséquent, Le VES augmente au début de l'effort puis stagne à partir de 40-50% de la VO_{2max} du fait de la réduction du VTD évoquée précédemment (Higginbotham et al. 1986; Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011). Ces résultats indiquent clairement qu'à l'effort, la fonction diastolique, qui va conditionner le VTD, est un élément clé dans le maintien et/ou l'augmentation du VES.

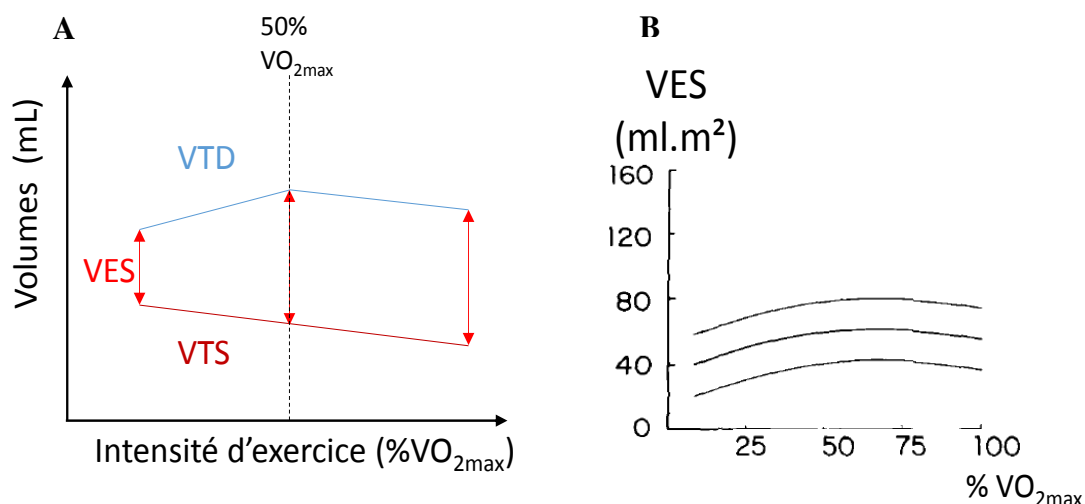


Figure 15 – A : Evolution du VTS, du VTD et du VES. B : Evolution du VES à l'effort (valeurs sous –estimée). Les courbes supérieure et inférieure représentent les intervalles de confiance à 95%.

Higginbotham et al., 1985

3.2 Adaptation de la fonction systolique à l'exercice.

3.2.1 Diminution de la post-charge à l'exercice

Un des premiers effets de l'exercice est la diminution des résistances vasculaires périphériques (RVP) au niveau des muscles en activités qui engendre une chute transitoire de la pression artérielle. Pour le cœur cette chute des RVP correspond à une réduction de la post-charge. Par conséquent, un des premiers facteurs à l'exercice qui va impacter la fonction systolique en facilitant la contraction myocardique, est la diminution de la post-charge (Elstad, Toska, et Walløe 2002). Un exemple de réduction des RVP en début d'exercice est donné en **Figure 16**.

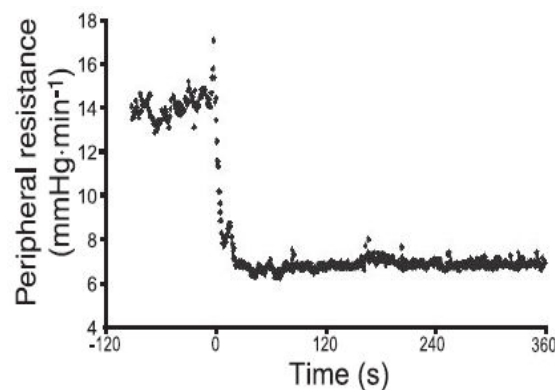


Figure 16 – Exemple de réduction des RVP impliquant une chute de post-charge en début d'exercice.

3.2.2 Augmentation de la contractilité du VG à l'exercice

In vivo chez l'homme, l'étude de la contractilité a évolué de manière parallèle au développement des techniques d'évaluation. Avec l'utilisation du Doppler tissulaire et du 2D – strain (ce dernier étant moins dépendant des conditions de charge), de nombreuses études ont montré que la contractilité augmentait à l'effort (Bougault et al. 2008; Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011; Notomi et al. 2006; Doucende et al. 2010) (**Figure 17**).

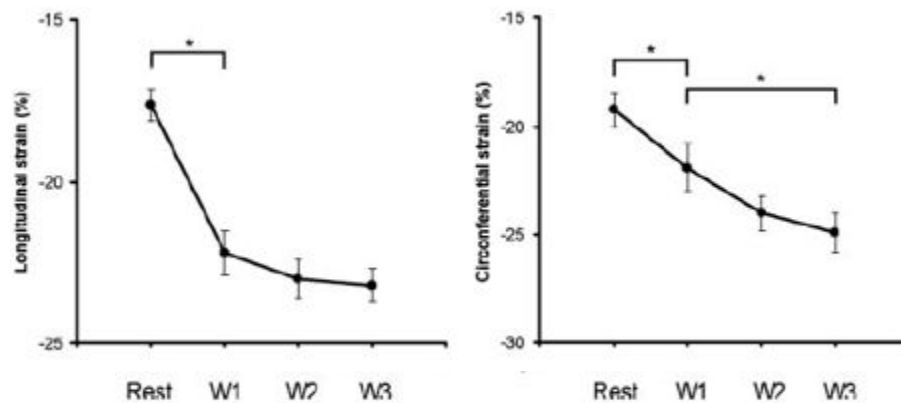


Figure 17 – Augmentation des déformations systoliques au cours d’un exercice incrémental.

Doucende et al., 2010

A l’exercice, l’augmentation du retour veineux instigué par l’action de pompe musculaire des muscles striés squelettiques (Nobrega, Williamson, et Mitchell 1995) implique une augmentation du VTD et un étirement aigu des fibres myocardiques. En plus de l’effet inotrope positif des catécholamines, cet étirement va provoquer une augmentation immédiate de la contractilité. Cette réponse est connue comme étant la loi de Frank – Starling ou « loi du cœur » (Patterson et Starling 1914 ; Frank 1959) (**Figure 18**).

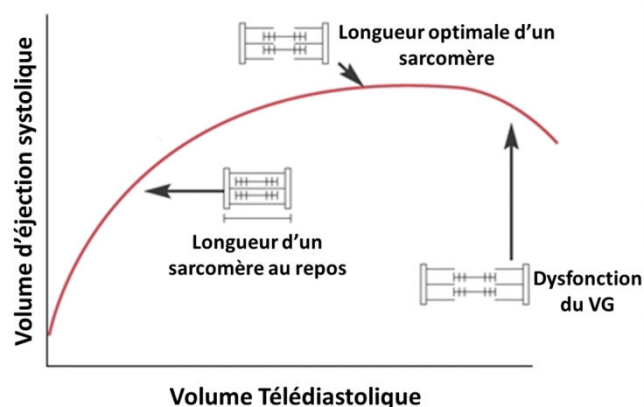


Figure 18 – Evolution du VES en fonction du VTD : loi de Frank et Starling.

Cette réponse est principalement attribuée à une augmentation de la sensibilité des sarcomères au calcium (Ca^{2+}). Il existe une relation linéaire entre la longueur des sarcomères et sa sensibilité au Ca^{2+} (de Tombe 2003). Toutefois, le mécanisme de Frank – Starling étant une réponse à l'étirement, la diminution du VTD au-delà de 50% de la $\text{VO}_{2\text{max}}$ suggère que le mécanisme de Frank – Starling n'est plus impliqué dans l'augmentation de la contractilité au-delà de ces intensités.

En plus de la loi de Frank et Starling vient s'ajouter un deuxième facteur d'augmentation de la contractilité: c'est la « slow force response » (SFR) (von Anrep 1912; Parmley et Chuck 1973). Cette augmentation de contractilité est plus progressive et est prolongée dans le temps. Contrairement à la loi de Frank et Starling, le mécanisme principal qui semble être impliqué est une augmentation, plus progressive dans le temps, du transitoire calcique lors du cycle d'excitation – contraction (Alvarez et al. 1999).

3.2.3 Augmentation de la torsion à l'exercice

De nombreuses études ont montré que la torsion augmentait à l'exercice incrémental (Doucende et al. 2010; Lee et al. 2012; Stöhr et al. 2012; Beaumont, Hough, et al. 2016). Toutefois, il semblerait que comme pour le VES la torsion atteigne une phase de plateau à partir de 50% de la puissance pic (puissance pic mesurée au cours d'une épreuve maximale préalable), puissance au-delà de laquelle une augmentation d'intensité n'engendre pas d'augmentation de la torsion (Stöhr et al. 2012; Beaumont, Hough, et al. 2016). Ce résultat suggère que la torsion est intimement liée au VES et ceux même à l'exercice (Stöhr et al. 2012) (**Figure 19**).

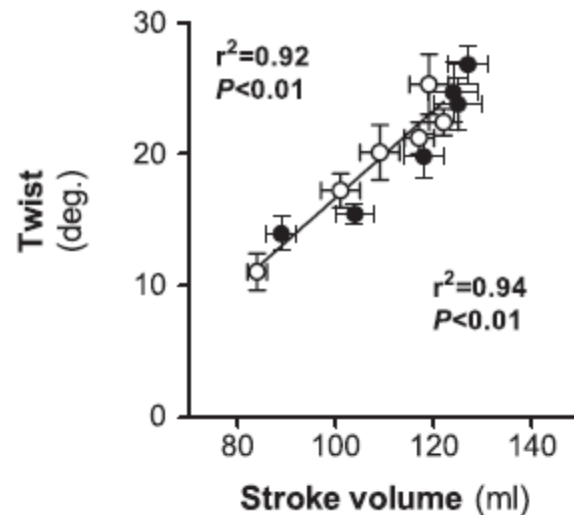


Figure 19 – Corrélation entre la torsion et le VES au cours d'un exercice incrémental.

Stöhr et al 2012

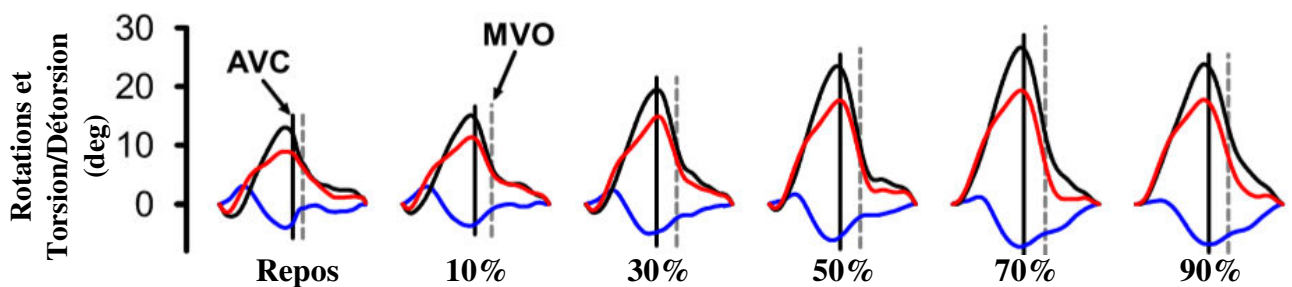


Figure 20 – Cinétique des rotations basales (courbes bleues), apicales (courbes rouges) et torsion du VG (courbes noires) pendant le cycle cardiaque lors d'une épreuve maximale à intensité croissante. Les lignes continues correspondent à la fermeture des valves aortiques (AVC) et celles en pointillés et l'ouverture des valves mitrales (MVO)

Stöhr et al. (2011) *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

3.3 Adaptation de la fonction diastolique à l'exercice.

Lors de l'exercice, la diminution de la durée d'un cycle cardiaque liée à l'augmentation de Fc va impacter principalement la durée de la diastole (Gledhill, Cox, et Jamnik 1994; Vella et Robergs 2005)(**Figure 21**).

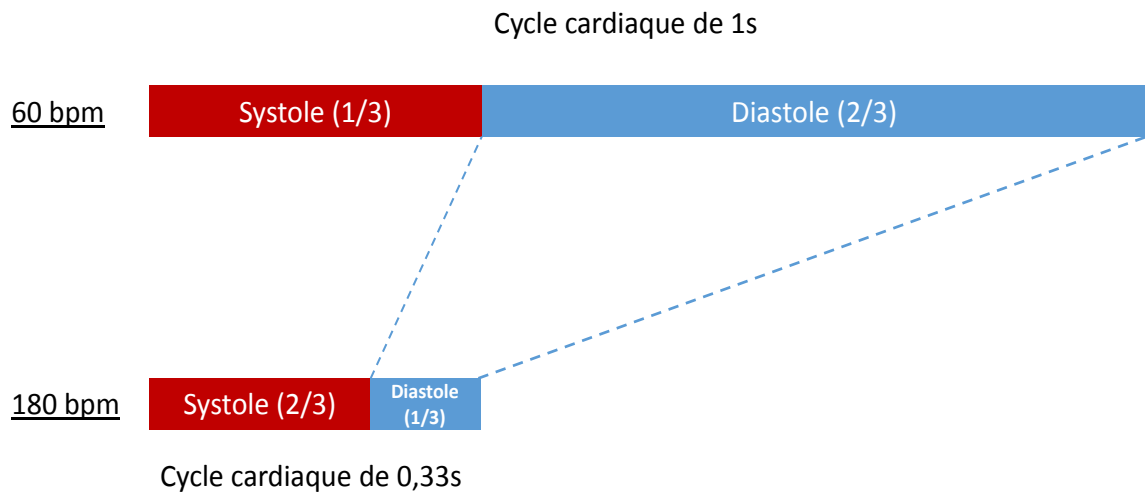


Figure 21 – Exemple schématique de la répartition des durées de la systole et de la diastole dans le cycle cardiaque au repos (60bpm) et à l’effort (180 bpm).

Un des points clés à l’exercice est donc d’augmenter –ou à minima – de maintenir le remplissage du VG dans un temps beaucoup plus court. On comprend dès lors que les mécanismes d’adaptation de la fonction diastolique sont très importants pour la bonne adaptation du VES à l’exercice. Lorsque la Fc augmente, la vitesse de remplissage passif (onde E) s’accroît. Le remplissage passif étant intimement lié au GPAV, son augmentation va être induite soit par une augmentation de la pré-charge, soit par une diminution des pressions intraventriculaires.

3.3.1 Adaptation de la pré-charge à l’exercice

A l’exercice, la question de savoir si l’augmentation du remplissage ventriculaire à l’effort résulte également d’une augmentation de pression dans l’AG est encore débattue. En effet, la mesure directe de la pression dans l’AG est, pour des raisons éthiques, difficile à réaliser

chez le sujet sain. A notre connaissance, seuls Higginbotham et al. (Higginbotham et al. 1986) ont montré par cathéterisation chez des sujets sains que les pressions de remplissage augmentaient régulièrement au cours d'un exercice d'intensité croissante en position debout. Cette augmentation des pressions de remplissage semble due à une augmentation du retour veineux (Nobrega, Williamson, et Mitchell 1995) permettant d'augmenter le GPAV et donc le VTD.

3.3.2 Augmentation de la relaxation du VG

La deuxième façon d'augmenter le GPAV est de réduire la pression à l'intérieur du VG. Plusieurs études chez l'animal ont montré qu'une des conséquences de la stimulation par les catécholamines et de l'étirement d'un cardiomyocyte (qu'on observe avec l'augmentation du VTD) à l'effort, était une accélération de la relaxation ou effet lusitrope positif (Neves et al. 2016; Ishida et al. 1986; Cheng, Igarashi, et Little 1992; Layland et al. 2004; Mamidi et al. 2014). Chez l'homme, en utilisant la technique du Doppler tissulaire (S F Nagueh et al. 1997; Sherif F Nagueh et al. 2001; Hasegawa et al. 2003), plusieurs études ont rapporté une amélioration de la relaxation du VG à l'effort (Bougault et al. 2008; Notomi et al. 2006). Cependant, du fait de la relative dépendance du Doppler tissulaire aux conditions de charge, ces résultats à l'effort sont à interpréter avec prudence. Plus récemment, l'utilisation de l'échocardiographie mode 2D-strain, technique qui est moins sensible aux conditions de charges et qui s'affranchie de l'angle du tir Doppler, a permis d'avoir accès à d'autres indices de relaxation (Wang et al., 2007). Ainsi, l'augmentation des vitesses de déformations ventriculaires en diastole semble confirmer l'augmentation de la relaxation à l'effort (Andrew

T Burns et al. 2010; Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011; Doucende et al. 2010) (**Figure 22**).

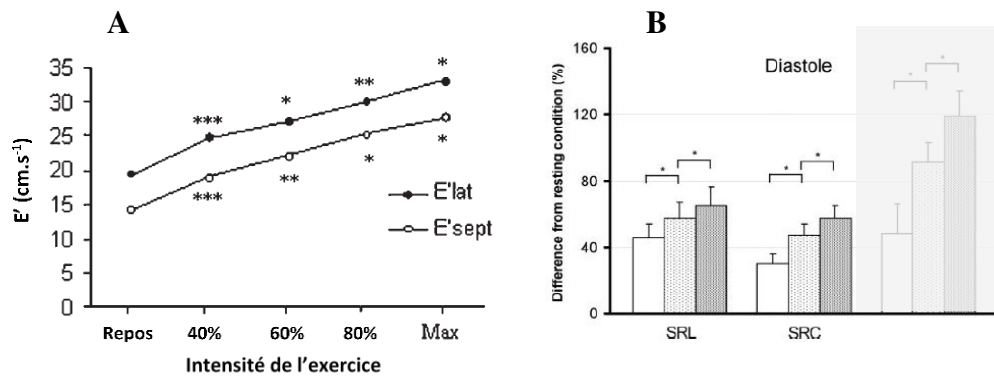


Figure 22 – Cinétique de l'onde E' évaluée par DTi au niveau de la paroi latérale (●) et septale (○) lors d'un exercice triangulaire. Variations des vitesses de déformations en diastole au cours de trois paliers d'intensités croissantes. SRL= vitesses longitudinales, SRC= vitesses circonférentielle.

Bougault et al., 2008 et Doucende et al., 2010

3.3.3 Augmentation de la détorsion du VG

Au cours du cycle cardiaque, un des premiers mécanismes qui va permettre d'augmenter la vitesse de remplissage en diminuant la pression ans le VG est sa vitesse de détorsion. De nombreuses études ont montré que la vitesse de détorsion augmentait à l'exercice incrémental (Doucende et al. 2010; Lee et al. 2012; Stöhr et al. 2012; Beaumont, Hough, et al. 2016). Toutefois, la vitesse de détorsion atteint une phase de plateau à partir de 50% de la puissance pic (puissance pic mesurée au cours d'une épreuve maximale préalable), puissance au-delà de laquelle une augmentation d'intensité n'engendre pas d'augmentation de la vitesse de détorsion (Stöhr et al. 2012; Beaumont, Hough, et al. 2016). Ce résultat suggère que l'évolution de la vitesse de détorsion est elle aussi intimement liée à l'évolution du VES (Stöhr et al. 2012) (**Figure 23**).

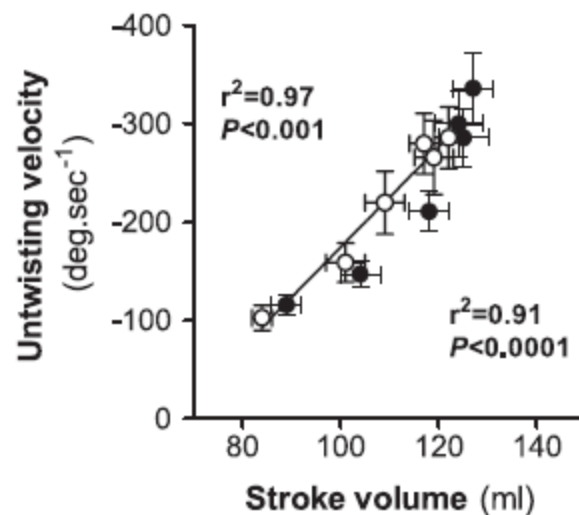


Figure 23 – Corrélation entre la vitesse de détorsion et le VES au cours d'un exercice incrémental.

Stöhr et al 2012

De manière intéressante, ces études ont montré que la rotation et la vitesse de rotation à l'apex était supérieure à celle de la base pour toutes les intensités d'exercice (**Figure 24**).

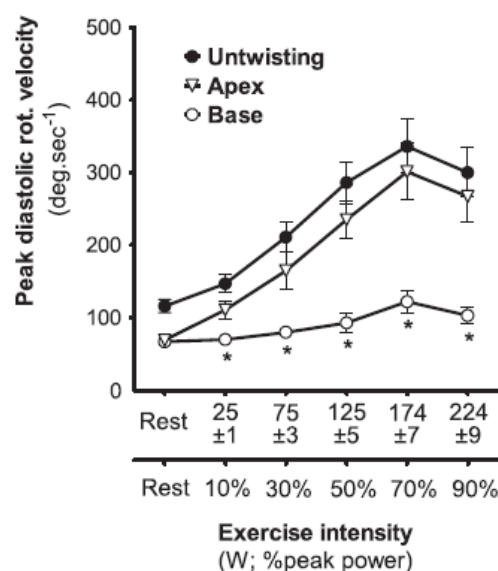


Figure 24 – Pics de vitesses de rotation de l'apex et de la base du VG en diastole. Les pics de vitesses de rotation de l'apex sont supérieurs à ceux de la base et ceux pour toutes les intensités d'exercice. Par conséquent l'augmentation de la vitesse de détorsion est très fortement dépendante de la vitesse de rotation de l'apex. Les * désignent les différences entre l'apex et la base.

Stöhr et al., 2012

Les mécanismes qui pourraient expliquer cette augmentation plus importante de la rotation de l'apex pourraient être que d'une part l'apex est plus libre et donc plus dynamique (Torrent-Guasp et al. 2004; Doucende et al. 2010; Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011), d'autre part l'apex présente une plus grande densité de récepteur Béta – adrénergiques (Mori et al. 1993).

Une synthèse des mécanismes sous – jacents à l'adaptation de la fonction diastolique à l'effort est présentée en **Figure 25**.

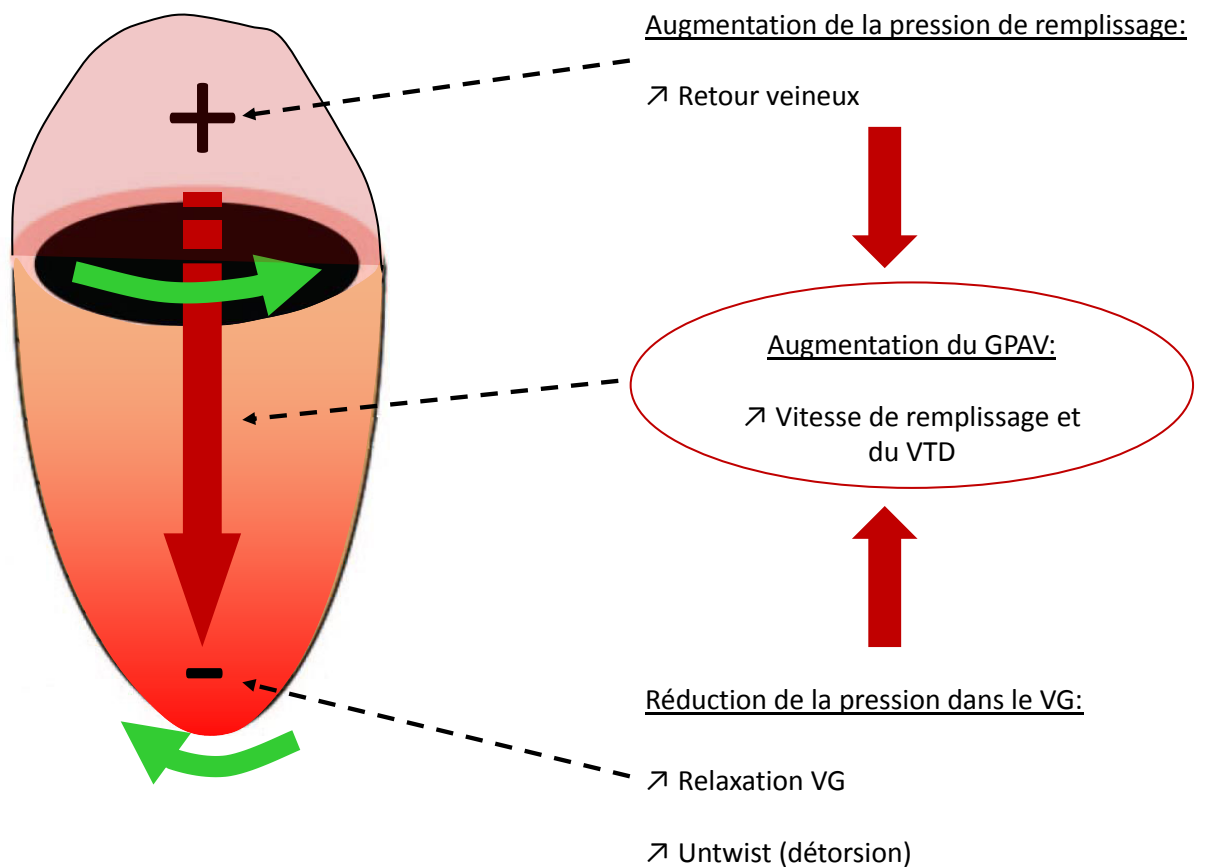


Figure 25 – Les mécanismes sous – jacents à l'adaptation de la fonction diastolique à l'effort.

4. Présentation de l'étude n°1 : contexte scientifique, objectifs et hypothèses.

La tolérance à l'effort de l'organisme à l'exercice ne dépend pas seulement de la réponse maximale du système cardio-respiratoire mais aussi de sa vitesse d'adaptation à une intensité d'effort donné. Durant la première phase dite "cardio-dynamique", l'augmentation importante du débit cardiaque est conditionnée par l'augmentation concomitante de la Fc et du VES. L'augmentation du VES s'effectue dans un contexte où la tachycardie induit une diminution très importante de la durée de la diastole. Dans ce contexte, même si la fonction systolique (post-charge, contractilité, torsion) s'adapte pour augmenter l'éjection, c'est surtout la diastole (pré-charge, relaxation, détorsion) qui semble limitante. La fonction diastolique dépend de plusieurs facteurs incluant le retour veineux et la précharge, la relaxation intrinsèque ou encore le mécanisme de torsion/détorsion. Grâce aux nouveaux outils échocardiographiques, l'évaluation de ces mécanismes a été rendu possible de manière non vulnérante, ce qui a permis de mettre en lumière leur importance à l'effort.

Toutefois, les connaissances concernant les cinétiques d'adaptation cardiaques lors de la transition repos – effort (c.-à-d. en fonction du temps) sont limitées à la Fc et au Q_c et dans une moindre mesure au VES. Or l'évaluation des différents mécanismes présentés précédemment permettrait de comprendre précisément l'adaptation du VES dans sa composante rapide dans les premiers instants puis plus lente par la suite. Dans ce contexte, en mettant en place une méthodologie originale pour réaliser des enregistrements échocardiographiques à intervalle de temps réduits, l'objectif du premier travail de ce doctorat est d'étudier les cinétiques d'adaptations des différents mécanismes conditionnant le VES. Sur la base des résultats de la littérature scientifique nous émettons l'hypothèse que lors de la transition du repos à l'effort, l'augmentation rapide du VES va résulter principalement d'une adaptation rapide de la fonction diastolique et de ses paramètres sous-jacents.

PARTIE 4 : Impacts de l'entraînement aérobie sur les cinétiques d'adaptation de la VO₂ et du VG à l'exercice

1. Effets de l'entraînement aérobic sur les cinétiques de VO_2 .

L'accélération de la cinétique de VO_2 permet de diminuer le déficit en O_2 et d'atteindre la VO_{2es} plus rapidement (Demarle et al. 2001) ce qui va finalement conduire à une amélioration de la performance et de la tolérance à l'exercice aérobic. A cet égard, l'intervention la plus efficace est l'entraînement en endurance aérobic. En ce sens, il a été montré que le τ_p (c.-à-d. τ de la phase p) était corrélé avec des indices de capacité aérobic; plus le τ_p est court, meilleure est la capacité aérobic (Weltman et Katch 1976; Hickson et al. 1981; Cerretelli et al. 1979). De plus, il permet des améliorations significatives des SL, des SV, (Davis 1985; Gaesser et Poole 1986) de la PC (D. C. Poole et al. 1988; Vanhatalo, Doust, et Burnley 2008) et de la VO_{2max} (Hickson et al. 1981). En outre, il permet une déplétion moins importante des composés phosphatés riches en énergie et une réduction de la concentration sanguine en lactate et d'ions hydron (H^+) qui augmentent l'acidité du milieu musculaire impliquant des contractions musculaires moins efficaces (Rossiter 2011).

1.1 Effet de l'entraînement aérobic sur la VO_{2max} et la cinétique de VO_2 .

De nombreuses études ont démontré qu'il existait un lien étroit entre la VO_{2max} et la vitesse de la cinétique de VO_2 (Cerretelli et al. 1979; Powers, Dodd, et Beadle 1985; Hickson, Bomze, et Hollozy 1978). Ainsi, plus les sujets ont une VO_{2max} élevée, plus leur cinétique de VO_2 est rapide. A titre d'exemple, Powers et al (1985) ont rapporté que la cinétique de VO_2 (lors d'exercice rectangulaire à 50% de la VO_{2max}) était corrélée avec la VO_{2max} chez des sujets très entraînés suivant le même entraînement mais avec des VO_{2max} différentes (**Figure 26**).

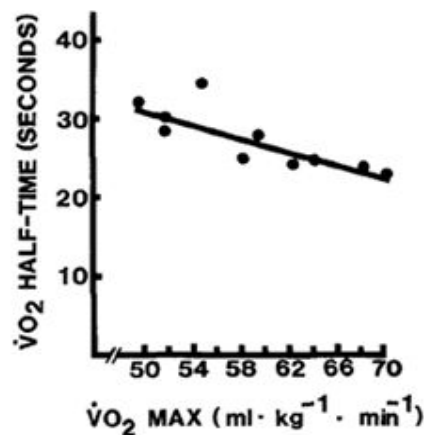


Figure 26 – Corrélation entre la $\dot{V}O_{2\text{max}}$ et le temps d'atteinte de 50% de la $\dot{V}O_{2\text{es}}$ chez des athlètes suivant le même entraînement mais avec des $\dot{V}O_{2\text{max}}$ différentes. ($R = -0.80$; $p < 0.05$; $y = -0.544 X + 58.96$).

K. Powers, S. Dodd et RE. Beadle, 1985.

Ce lien a aussi été démontré dans le cadre d'études longitudinales. En effet, après un programme d'entraînement visant à améliorer la $\dot{V}O_{2\text{max}}$, la cinétique de $\dot{V}O_2$ s'accélère, quelle que soit l'intensité d'effort (Hickson, Bomze, et Hollozy 1978; Phillips et al. 1995) (**Figure 27**).

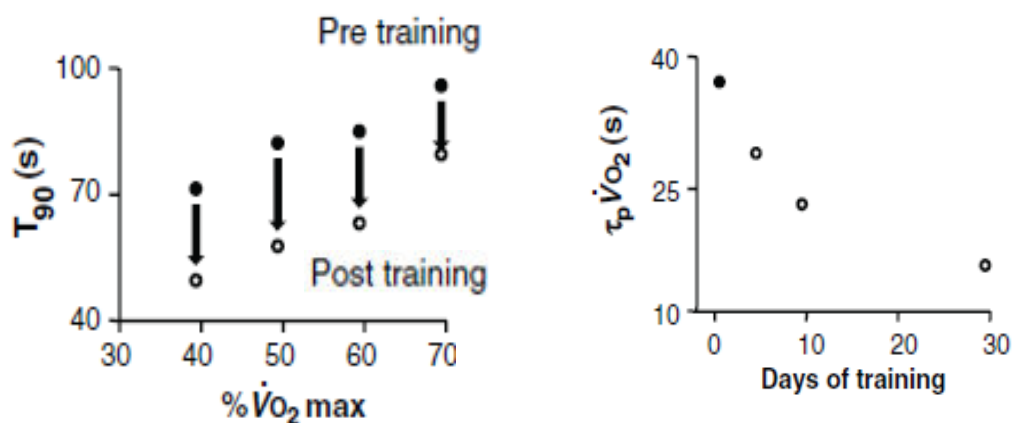


Figure 27 – Effet de l'entraînement aérobic sur les constantes de temps de la cinétique de $\dot{V}O_2$. L'entraînement induit une accélération de la cinétique de $\dot{V}O_2$, mise en évidence par une diminution du temps pour atteindre 90% (T_{90}) (à gauche) de la $\dot{V}O_{2\text{es}}$ et par une réduction du $\tau_p \dot{V}O_2$ (à droite).

(à gauche) Hickson et al, 1978 et (à droite) Phillips et al, 1995.

1.2 Mécanismes sous-jacents

1.2.1 Facteurs cardiaques

Il est reconnu que l'entraînement aérobique permet d'accélérer la cinétique de Q_c et ainsi d'accélérer la cinétique de VO_2 (A. M. Jones et Carter 2000). Une des raisons qui explique cette adaptation plus rapide de Q_c est qu'avec l'entraînement aérobique l'adaptation de la F_c à l'exercice (d'intensité modérée) se fait plus rapidement (constante de temps de la F_c plus rapide) (Murias, Kowalchuk, et Paterson 2010, 2011). En ce qui concerne l'impact de l'entraînement aérobique sur la cinétique de VES, du fait des limitations précédemment évoquées (*Cf. Partie 2 : 1.3 Etude de la cinétique de VES*) à notre connaissance il n'existe pas d'informations à ce sujet.

1.2.2 Facteurs périphériques

Au niveau périphérique, plusieurs mécanismes se mettent en place avec l'entraînement aérobique et permettent *in fine* l'accélération de la cinétique de VO_2 via l'augmentation plus rapide de la différence artério – veineuse en O_2 ($D A-V O_2$).

Chez le sujet sain à l'exercice sous – maximal, un premier constat paradoxal est que l'entraînement aérobique semble réduire le flux sanguin (Green et al. 2012; Mulvany, Hansen, et Aalkjaer 1978) tout en augmentant la $D A-V O_2$ plus rapidement. L'augmentation plus rapide de $D A-V O_2$ semble être possible grâce à une augmentation du réseau de capillaire, une amélioration de la diffusion de l' O_2 dans les cellules musculaires (Kari K. Kalliokoski et al. 2001; Klausen et al. 1982; Saltin et al. 1976) et une meilleure distribution du flux sanguin aux muscles actifs (c.-à-d. architecture vasculaire plus optimale et control neural du flux sanguin

plus précis) (Saltin et Rowell 1980; Saltin et al. 1976; K. K. Kalliokoski et al. 2003; Kari K. Kalliokoski et al. 2001).

En outre, il semblerait que l'entraînement aérobique permet une meilleure utilisation de l'O₂ par la cellule musculaire. En effet, il a été rapporté une augmentation de l'activité des enzymes oxydatives après entraînement (McKay, Paterson, et Kowalchuk 2009; Phillips et al. 1995). De plus, une autre cause probable de l'accélération des cinétiques de D A-V O₂ est qu'avec l'entraînement il y aurait un recrutement des unités motrices qui s'orienterait plus sur des fibres musculaires de type 1 (et un recrutement moins important des fibres musculaires de type 2 « moins efficaces » pour des exercices d'endurance) ayant une meilleure capacité oxydative.

Synthèse

L'entraînement aérobique augmente la vitesse d'adaptation de la VO₂ à l'effort sous – maximal. Cela se traduit par une réduction du τ , du déficit en O₂ et de fait par une meilleure tolérance à l'effort. Les mécanismes permettant une cinétique de VO₂ plus rapide sont à la fois inhérent au transport de l'O₂ par le système cardiovasculaire (augmentation plus rapide de la cinétique de Fc, Qc et de D A-V O₂) et à son utilisation au niveau de la cellule musculaire (c.-à-d. ; enzymes oxydatives de la voie aérobique). Toutefois, à notre connaissance l'impact de l'entraînement aérobique sur la vitesse d'adaptation du VES n'a pas été investigué.

2. Adaptations cardiaques morphologiques et fonctionnelles au repos et à l'exercice induites par l'entraînement aérobie.

La synthèse de la littérature scientifique nous a permis de mettre en évidence l'absence de données concernant les cinétiques de VES et des mécanismes qui le sous-tendent lors des transitions repos-effort. Toutefois, de très nombreuses études ont été réalisées concernant les adaptations cardiaques de repos et d'effort. Dans ce contexte, l'objectif de cette partie est de présenter les principales adaptations cardiaques induites par l'entraînement aérobie, ce qui nous permettra d'émettre des hypothèses quant aux possibles adaptations dans les transitions repos-effort.

Alors que le Q_c est d'environ $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ au repos, il peut atteindre 15 à $20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ chez des jeunes hommes sédentaires à l'effort maximal (Mortensen et al. 2008; Saltin et al. 1968). De manière intéressante, chez l'athlète élite, ce débit peut atteindre 30 à $40 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ au cours d'exercices maximaux sollicitant des grandes masses musculaires (Ekblom et Hermansen 1968). Cet effet prononcé de l'entraînement sur le $Q_{c_{\max}}$ sous-entend que le cœur entraîné fait l'objet d'améliorations structurelles et fonctionnelles considérables. Au cours du 20^{ème} siècle, avec le développement de techniques non-invasives d'exploration cardiaque, ces adaptations furent progressivement décrites (Reindell, Roskamm, et Steim 1960; Roskamm et al. 1961). Il est aujourd'hui bien admis que l'entraînement aérobie implique des adaptations morphologiques et fonctionnelles qui lui sont spécifiques.

2.1 Adaptations cardiaques de repos : le cœur d'athlète.

2.1.1 Adaptations morphologiques

Tout d'abord, l'entraînement aérobie implique des adaptations morphologiques du VG. De nombreuses études ont rapporté une augmentation du diamètre télédiastolique (DTD), de l'épaisseur des parois myocardiques et une augmentation de la masse du VG (Urhausen et

Kindermann 1999; Dickhuth et al. 1983; Ferst et Chaitman 1984). Ces adaptations sont harmonieuses et engendrent une hypertrophie de type plutôt excentrique. Les dimensions des cavités et/ou les épaisseurs de parois les plus importantes ont été retrouvées chez des rameurs masculins, des skieurs de fond, des cyclistes et des nageurs élités (Antonio Pelliccia 1999; A Pelliccia et al. 1991; Spirito et al. 1994). En outre, il a été montré qu'un entraînement progressif en endurance de 1 an, effectué par des sujets masculins et féminins préalablement sédentaires, conduisait à une augmentation de la masse du VG (Arbab-Zadeh et al. 2014). De manière intéressante le VG semble répondre au stimulus de l'entraînement de manière phasique : de 0 à 6 mois (en réponse à un entraînement en endurance de basse intensité) on observait une augmentation de la masse du VG sans changement du VTD alors que 3 mois plus tard en intégrant des entraînements intermittents de haute intensité on observait une augmentation du VTD restaurant ainsi le ratio masse/volume du VG caractéristique d'une hypertrophie excentrique harmonieuse.

L'hypertrophie excentrique induite par l'entraînement aérobie est causée par la répétition de surcharges volumiques pour le VG qui sont retrouvées dans des sports où les régimes de contraction musculaire sont à haute composante dynamique (ex : courir). Cette surcharge volumique est consécutive au retour veineux plus important (c.-à-d. dû à de plus grands Qc) que l'on retrouve dans le contexte de l'entraînement en endurance.

Au repos, ces adaptations morphologiques sont généralement associées à une fonction systolique inchangée. Ainsi, la fraction d'éjection est généralement similaire à celle du sédentaire (Caselli et al. 2011; Galderisi et al. 2010; Monte et al. 2014; Pluim et al. 2000; Stéphane Nottin et al. 2004; Utomi et al. 2013). La Fc de repos est plus basse (c.-à-d. bradycardie souvent retrouvée entre 40 à 60 bpm) alors que le VES est supérieur, ce qui implique que le Qc au repos est similaire chez l'athlète. La contractilité mesurée par Doppler tissulaire ne semble également pas être impactée par l'entraînement aérobie (Caso et al. 2000;

Galderisi et al. 2010; Simsek et al. 2013; Monte et al. 2014). Ceci est confirmé par l'utilisation des dernières techniques échocardiographiques en mode 2D-strain. Une méta-analyse récente ne montre aucun effet de l'entraînement aérobie au niveau des déformations longitudinales, circonférentielles (à l'apex et à la base) et radiales (Beaumont, Grace, et al. 2016). Par contre, la torsion, semble dépendre du sport habituellement exercé. Une récente méta-analyse (Beaumont, Hough, et al. 2016) montre que pour les entraînements à haute composante dynamique et faible composante statique (c.-à-d. course sur longue distance, football) les athlètes montrait une torsion plus élevée. Au contraire, pour des sports à haute composante dynamique et à haute composante statique (c.-à-d. rameurs, cyclistes) la torsion semblent être diminuées. La post-charge, généralement évaluée à partir du calcul des résistances vasculaires périphériques, semble plus faible chez les sportifs (Cornelissen et Fagard 2005).

De manière similaire, la fonction diastolique du cœur d'athlète au repos est elle aussi identique à celle du sédentaire (Pluim et al. 2000; Simsek et al. 2013; Utomi et al. 2013; Vinereanu et al. 2002; Nishimura et al. 1989). En ce qui concerne la pression de remplissage, même si on observe une augmentation de volume sanguin total chez l'athlète (V A Convertino 1991) (facteur conditionnant fortement le retour veineux) il semblerait qu'elle n'ait pas d'impact sur la pré-charge au repos (Levine et al. 1991). La relaxation intrinsèque, évaluée par Doppler tissulaire ou par 2D-strain, ne semble pas modifiée par l'entraînement aérobie (S Nottin et al. 2008; Caso et al. 2000; Galderisi et al. 2010; King et al. 2008; Monte et al. 2014; Simsek et al. 2013). La vitesse de détorsion, semble dépendre du sport habituellement exercé. Il semblerait que pour les entraînements à haute composante dynamique et faible composante statique (c.-à-d. course sur longue distance, football) les athlètes montrait une plus grande vitesse de détorsion. Cette augmentation de vitesse de détorsion s'accompagnait d'une augmentation concomitante de la torsion, ce qui suggérait l'existence d'un couplage systole – diastole avec l'entraînement. Au contraire, pour des sports à haute composante dynamique et à

haute composante statique (c.-à-d. rameurs, cyclistes) la vitesse de détorsion ainsi que la torsion semblent être diminuées, ce qui suggérait également l'existence d'un couplage systole – diastole mais cette fois plus faible que les contrôles pour ces types de sports (Beaumont, Hough, et al. 2016).

Ces adaptations morphologiques et fonctionnelles étant fréquemment retrouvées chez l'athlète élite en endurance elles sont désormais reconnues pour caractériser le « cœur d'athlète ».

2.2 Impact de l'entraînement aérobie sur la fonction ventriculaire gauche à l'exercice.

A l'exercice sous-maximal, à même intensité relative d'effort, les athlètes présentent un Qc similaires, conditionnés par une Fc plus faible et un VES supérieur (Beere et al. 1999; Stratton et al. 1994). A l'exercice maximal, le VES de l'athlète peut dépasser celui du sédentaire de 60% à 70% ce qui permet à l'athlète d'atteindre des Qc plus important (Carrick-Ranson et al. 2014; Ekblom et Hermansen 1968; Zhou et al. 2001). Le plus grand VES chez l'athlète est surtout dû à un plus grand VTD car la FE semble identique après entraînement (Donal et al. 2011; Schairer et al. 1992; Vitarelli, Capotosto, et al. 2013) (**Figure 28**).

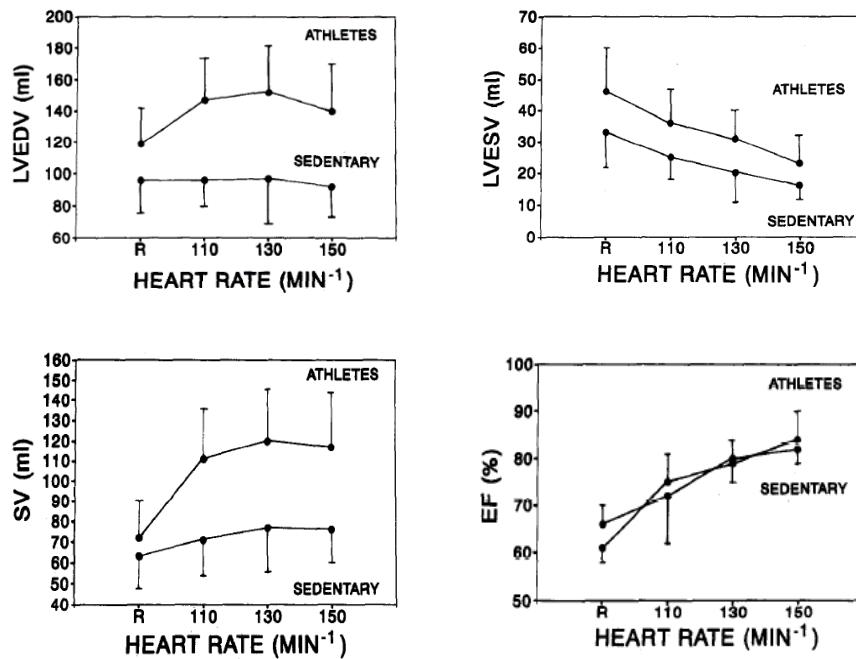


Figure 28 – Adaptation du VTD, du VTS, du VES et de la FE chez l’athlète et chez le sédentaire en fonction de la F_c .

Schairer et al 1992

Par ailleurs, il semble que le VES de l’athlète puisse augmenter au-delà 50% de la VO_{2max} , contrairement aux sédentaires. En effet, quelques études ont montré qu’au cours d’une épreuve d’effort incrémentale, le VES de l’athlète augmentait jusqu’à VO_{2max} (Ferguson et al. 2001; Krip et al. 1997; Warburton et al. 2002; Zhou et al. 2001; Gledhill, Cox, et Jamnik 1994; ASTRAND et al. 1964; Ekblom et al. 1968) (*Figure 29*).

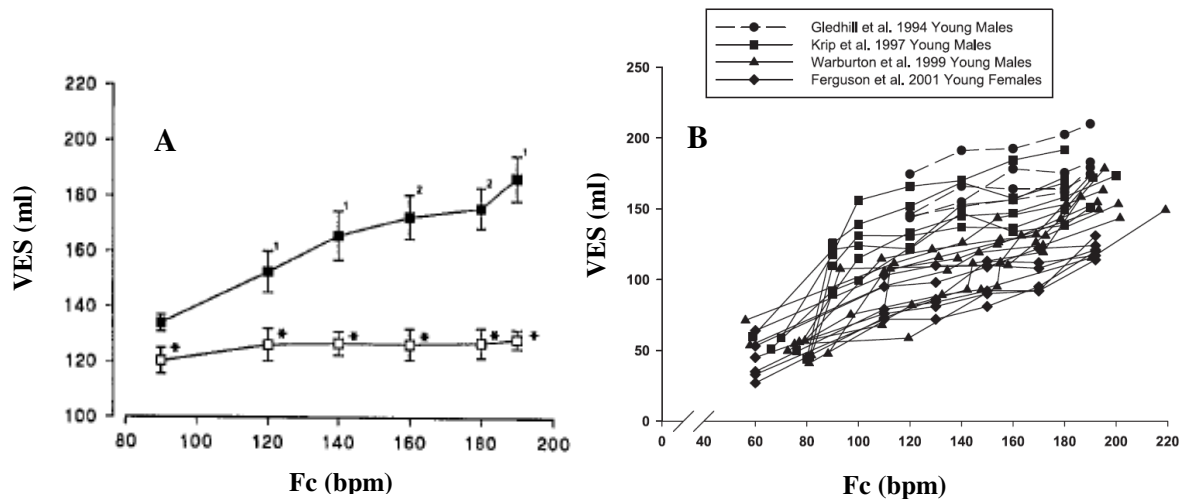


Figure 29 – A: Adaptation du VES chez l'athlète et chez le sédentaire. Le VES chez l'athlète n'atteint pas de plateau et continu d'augmenter pour des F_c proches de la F_{cmax} . **B: Réponse individuelle du SV à l'exercice incrémental chez des athlètes en endurance hommes et femmes.** Dans chaque étude 100% des athlètes atteignent leurs SV maximal lors d'un exercice incrémental maximal.

Gledhill et al 1994

2.2.1 Réponse de la fonction systolique à l'exercice

La fonction systolique (évaluée au travers de l'évaluation de la FE) semble inchangée chez les athlètes (Baggish et Wood 2011) et la contractilité, évaluée par Doppler tissulaire, ne semble jouer qu'un rôle très modeste dans l'augmentation du VES pendant l'exercice. Les effets de l'entraînement aérobie sur l'adaptation de la torsion à l'exercice ont été peu étudiés. Néanmoins, une récente étude conduite au sein de notre laboratoire a montré que dans l'adaptation à l'exercice, il n'y avait pas de différence de torsion entre athlètes et non athlètes (Maufrais et al. 2017).

2.2.2 Réponse de la fonction diastolique à l'exercice.

La capacité de produire un grand VES pendant une longue durée est essentielle pour la performance aérobie. Dans ce contexte, la bradycardie observée chez l'athlète permet, pour une même puissance d'effort, de conserver un temps de remplissage plus important, ce qui permet à l'athlète d'avoir un VTD plus important et donc un VES plus grand.

➤ *Impact de l'entraînement aérobie sur la pré-charge à l'exercice*

Une autre cause de l'augmentation du VES est l'augmentation de la pré-charge (Hopper, Coggan, et Coyle 1988). D'une part l'augmentation du VTD (précédemment décrite) est un facteur qui permet l'augmentation de la pré-charge. D'autre part, des études ont montrés que la volémie des sujets entraînés était supérieure à celle des sujets sédentaires (Gledhill et al, 1994 : 5L pour l'athlète vs 4.4L pour le sédentaire) ce qui impliquait à l'exercice une pré-charge et un VES supérieur (Krip et al. 1997; Hopper, Coggan, et Coyle 1988; V A Convertino 1991; Gledhill, Cox, et Jamnik 1994).

➤ *Impact de l'entraînement aérobie sur la relaxation du VG à l'exercice*

Carrick-Ranson et al, (2012) n'ont pas trouvé de différence significative de l'onde E' entre athlètes et sédentaires à l'exercice sous-maximal mais les athlètes avaient un pourcentage d'augmentation repos-exercice supérieur de 18%. Nixon et al, (1991) ont montré quant à eux que l'onde E' devenait significativement supérieure au-delà de 140 bpm. De plus à l'effort maximal, Vitarelli et al. (2013) ont montré que l'onde E' était supérieure chez les sportifs. La relaxation à l'effort semble donc être supérieure chez les athlètes par rapport aux sédentaires.

➤ *Impact de l'entraînement aérobique sur la détorsion du VG à l'exercice*

Les effets de l'entraînement aérobique sur l'adaptation de la détorsion à l'effort ont été peu étudiés. Néanmoins, une récente étude (Maufrais et al. 2017) a montré que dans l'adaptation à l'exercice la vitesse de détorsion ainsi que le ratio vitesse de détorsion/torsion était supérieur chez l'athlète. Ce résultat, indiquait une amélioration du couplage torsion/détorsion, puisque que pour une torsion donnée la vitesse de détorsion était supérieure chez l'athlète. Cette étude a aussi montré une corrélation positive entre la réserve de remplissage du VG (variation du remplissage passif du repos à l'exercice) avec la réserve de vitesse de détorsion (variation de la vitesse de détorsion du repos à l'exercice), corrélation non retrouvée chez le sédentaire. De plus, à l'effort les athlètes montrent une plus grande vitesse de détorsion pendant la phase de relaxation isovolumique, phase précoce et importante de la diastole surtout dans un contexte où le temps de diastole diminue (Maufrais et al. 2017). Ces données soulignent que l'entraînement aérobique améliore la détorsion à l'exercice, surtout en début de diastole.

Les mécanismes expliquant cette amélioration nécessitent d'autres études, notamment des études expérimentales. Toutefois, il a été montré que l'entraînement aérobique provoquait une augmentation de la phosphorylation de la Titine, molécule responsable d'au moins 50% de la restitution des forces en diastole (LeWinter et Granzier 2010), la rendant ainsi moins rigide et donc plus efficace chez l'athlète (Hidalgo, Saripalli, et Granzier 2014).

➤ *Impact de l'entraînement aérobique sur la compliance du VG à l'exercice*

La compliance correspond à la capacité du VG à se distendre (c.-à-d. à s'étirer) et est déterminée comme étant un changement de volume occasionné par une pression donnée (Magder 2016). La compliance du VG est donc un facteur déterminant du remplissage du VG.

Une plus grande compliance favorise le mécanisme de Frank et Starling et donc le VES. Il a été montré que les athlètes possédaient une plus grande compliance que les sédentaires (Arbab-Zadeh et al. 2014; Levine et al. 1991). Une récente étude longitudinale de Arbab – zadeh et al, (2014) a montré que la compliance était améliorée suite à un entraînement en endurance de 1 an. Pour une pression de remplissage donnée les sujets en post – entraînement (au préalable sédentaires) faisaient preuve d'un plus grand remplissage et d'un plus grand VES (**Figure 30**).

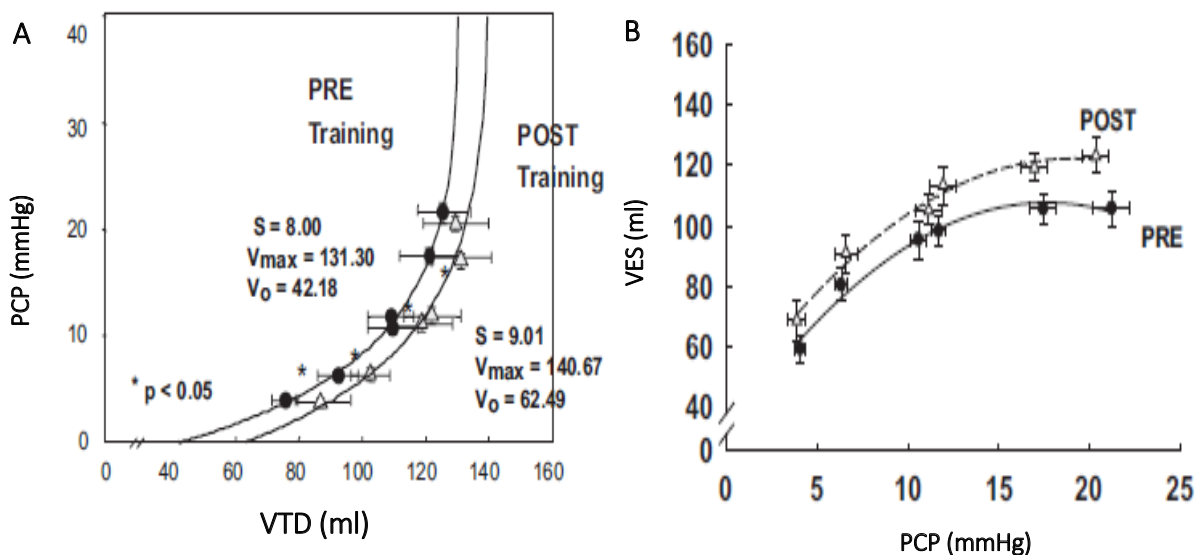


Figure 30 – A : Courbes pression – volume représentant la pression dans les capillaires pulmonaires (PCP) en fonction du volume télédiastolique. B : Courbe de Starling le représentant VES en fonction de la PCP.

Arbab-Zadeh et al. 2014; Levine et al. 1991

Malgré cette amélioration les sujets de cette étude montraient des VO_{2max} inférieures à celles d'athlètes élités chez qui des valeurs de compliance du VG supérieures ont été retrouvées (Levine et al. 1991). D'après ces études, la différence de compliance du VG expliquait ainsi probablement la différence de VO_{2max} qui persistait avec les athlètes élités malgré un entraînement en endurance d'une année.

Synthèse

Au cours de cette partie nous venons de présenter l'impact de l'entraînement aérobique sur les mécanismes sous-jacents à l'adaptation du VES. Au repos, l'entraînement aérobique induit un remodelage cardiaque impliquant une augmentation harmonieuse de la taille des cavités, de l'épaisseur des parois et de la masse du VG (hypertrophie physiologique de type excentrique).

La fonction systolique semble inchangée avec une FE et une contractilité, non modifiée. La fonction diastolique semble également non impactée avec une relaxation et une pré-charge identique à celle du sédentaire. La torsion ventriculaire gauche et la vitesse de détorsion semble dépendre du type de sport effectué : pour les sports à haute composante dynamique et faible composante statique (ex : football, course à pied) la torsion et la vitesse de détorsion semblent augmentées alors que qu'elles sont diminuées pour des sports à haute composante dynamique et à haute composante statique (ex : cyclisme).

A l'exercice sous-maximal, l'impact de l'entraînement sur la fonction globale du VG engendre une bradycardie associée à un VES supérieur (Q_c inchangée). A l'exercice maximal, le VTD continue d'augmenter chez l'athlète ce qui permet une augmentation continue du VES et donc un Q_c supérieur. Ainsi, l'augmentation du VES chez l'athlète semble liée à une amélioration de la fonction diastolique caractérisée par une augmentation de la pré-charge, une meilleure relaxation, une meilleure compliance, mais aussi et surtout une vitesse de détorsion supérieure chez l'athlète. Pour une torsion donnée la vitesse de détorsion est supérieure chez l'athlète et apparaît jouer un rôle clé dans l'amélioration de la fonction diastolique chez l'athlète.

3. Présentation de l'étude n°2 : contexte scientifique, objectifs et hypothèses.

L'entraînement aérobie accélère la cinétique de VO_2 ce qui permet une diminution du déficit en O_2 , des perturbations intracellulaires et donc une meilleure tolérance à l'effort. Cette adaptation plus rapide dépend non seulement d'adaptations favorables au plan périphérique (ex : amélioration du balancement circulatoire, meilleure capacité d'extraction et utilisation de l' O_2), mais aussi au niveau central avec une augmentation plus rapide de Qc et Fc .

L'entraînement aérobie induit des adaptations spécifiques en termes de morphologie et de fonction ventriculaire gauche qui caractérisent le "cœur d'athlète". A l'effort, l'entraînement aérobie impacte principalement la fonction diastolique et ses mécanismes sous-jacents avec une implication importante de la vitesse de détorsion. L'augmentation du remplissage malgré une réduction importante du temps de la diastole semble être surmontée chez l'athlète puisque le VES continue d'augmenter jusqu'à l'exercice maximal.

Toutefois, à notre connaissance aucune étude n'a évalué comment les mécanismes sous-jacents à la fonction diastolique s'adaptent durant la transition du repos à l'effort chez l'athlète aérobie. L'objectif de cette deuxième étude va être d'évaluer l'impact de l'entraînement aérobie chez des cyclistes de très bon niveau rapportant de nombreuses années de pratique. En utilisant les mêmes techniques échocardiographiques que dans l'étude n°1, techniques qui permettent d'apprécier finement la fonction myocardique régionale grâce à l'évaluation de la mécanique ventriculaire gauche, nous porterons une attention particulière à la cinétique des déformations myocardiques en diastole ainsi qu'à la détorsion qui semble importante à l'exercice chez l'athlète.

Nous émettons l'hypothèse que l'entraînement aérobie va principalement induire des améliorations au niveau de la fonction diastolique, la détorsion jouant un rôle clé dans ces améliorations.

MATERIELS ET METHODE

Au cours de ce travail de doctorat 2 études ont été réalisées. L'étude n°1 a été effectuée dans les locaux du Laboratoire Pharm-Ecologie Cardiovasculaire (équipe d'accueil 4278) de l'Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse. Elle a été réalisée en collaboration avec le Dr Iris Schuster du laboratoire Dysfonctions des interfaces vasculaires (équipe d'accueil 2992) de la faculté de médecine de Montpellier de l'Université de Montpellier 1 – Nîmes. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la cinétique de la fonction et de la mécanique du VG au cours de la transition repos-effort chez des sujets sains.

L'étude n°2 a été réalisée en collaboration avec le Pr. Nicolas Tordi, le Dr Laurent Mourot et le Dr Philippe Gimenez du laboratoire Physiopathologie cardiovasculaire et prévention (équipe d'accueil 3920) de l'Université de Besançon ainsi qu'avec le Dr Iris Schuster. L'objectif de cette deuxième étude a été d'évaluer l'impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de la fonction et de la mécanique du VG en comparant les cinétiques cardiaques de sujets sédentaires avec celles de cyclistes élités très entraînés en aérobie.

Les acquisitions échocardiographiques au repos et à l'effort ont été réalisées par le Dr Stéphane Nottin. Pour ma part, j'ai assuré l'encadrement de toutes les épreuves incrémentales et rectangulaires, la mesure des cinétiques de VO_2 ainsi que l'ensemble des relectures des données échocardiographiques ainsi que leur retraitement a posteriori.

1. Populations d'étude

Les populations que nous avons recrutées sont présentées en **Figure 31**. Pour l'étude n°1 nous avons recrutés 28 jeunes sujets masculins. Pour l'étude n°2 nous avons recruté 23 hommes sédentaires et 20 hommes cyclistes élités. Le protocole a été individuellement expliqué et un accord de participation éclairé a été signé par l'ensemble des sujets. De plus pour s'assurer que les sujets étaient exempts de toute pathologie cardiaque, une échocardiographie ainsi qu'un électrocardiogramme de repos ont été réalisés systématiquement avant inclusion.

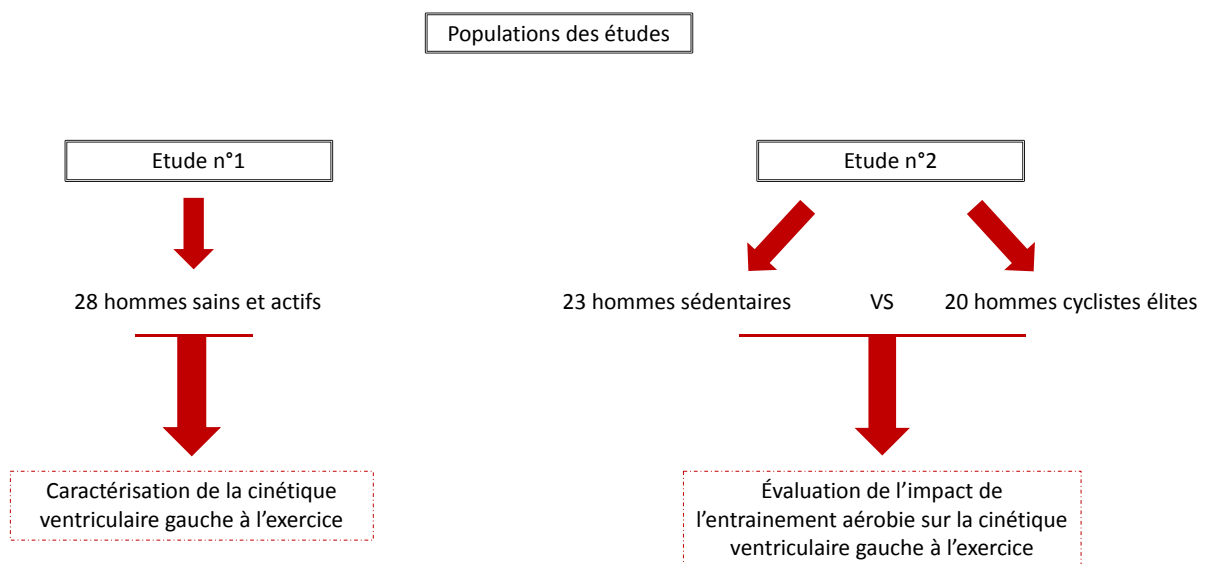


Figure 31 – Populations d'études.

Pour l'ensemble des études, nous avons recrutés des sujets jeunes (18-30 ans, non-fumeurs, normo-pondérés et indemne de toute pathologie cardiaque après vérification sur la base d'un interrogatoire, d'un bilan échocardiographique et électrocardiographique de repos.

Les sujets de l'étude n°1 devaient être sédentaires ou peu actifs, mais non spécifiquement entraînés en aérobie (moins de 2h d'entraînement par semaine). Les sujets de l'étude 2 devaient être soit cyclistes de bon niveau rapportant une charge d'entraînement importante (8 années de pratique au minimum, plus de 10h d'entraînement par semaine et plus de 10 000 km parcouru

par an), soit sédentaires engagés dans aucune activité sportive régulière.

2. Design expérimental

A l'arrivée dans le laboratoire, chaque sujet a suivi le protocole suivant : bilan anthropométrique, bilan échocardiographique et pressions artérielles de repos pour vérifier les critères d'inclusion, exercice de pédalage incrémental pour définir une intensité d'effort correspondant à une fréquence cardiaque cible de 130 bat.min⁻¹ et enfin six exercices de pédalage à charge constante (rectangulaire) afin d'évaluer les cinétiques d'adaptation cardiaque.

2.1 Bilan anthropométrique et pression artérielles au repos

Le bilan anthropométrique a comporté une mesure de la taille (m) et de la masse (kg) corporelle. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé par la formule masse / taille² alors que la surface corporelle (SC) a été estimée par la formule de Dubois et Dubois (1916) ($SC = 0.007184 \times \text{Taille (cm)}^{0.725} \times \text{Masse corporelle (kg)}^{0.425}$).

2.2 Bilan échocardiographique et pressions artérielles de repos

Le bilan échocardiographique de repos (Vivid Q, sonde M4S, G.E. Healthcare : **Figure 32**) a été réalisé allongé après une période de repos d'au moins 10 minutes, en position dite de "décubitus latéral". Il a permis de s'assurer que les sujets ne souffraient d'aucune pathologie cardiaque. Pour cela, l'examen a comporté à la fois une évaluation des deux ventricules, des

deux atriums. Des évaluations en mode 2D-strain, doppler, doppler couleur et doppler tissulaire ont été utilisées de manière appropriée afin de réaliser un bilan complet (*Annexe 1*). Les enregistrements ont été réalisés à partir d'incidences échocardiographiques standards (incidences parasternales grand axe et petit axes, incidences apicales 2-, 3-, 4- et 5- cavités). Ces enregistrements ont été relus par un cardiologue associé à notre étude à l'aide d'un logiciel de retraitement dédié (Echopac, version BT113, G.E. Healthcare).

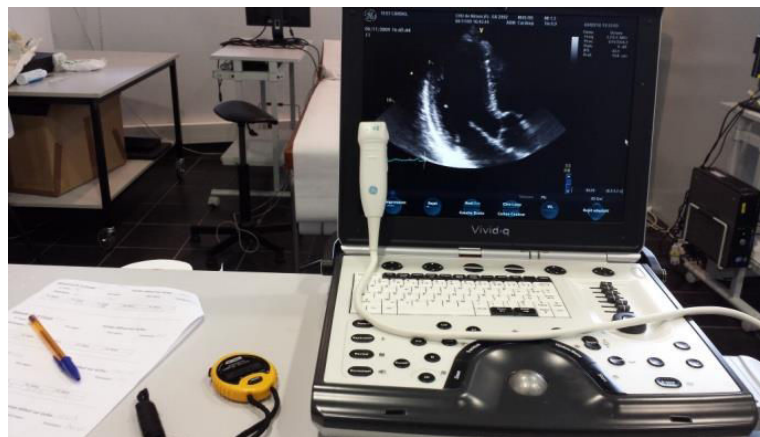


Figure 32 – Photographie de l'appareil portable de haute résolution utilisé pour les acquisitions échocardiographiques (Vivid Q et sa sonde M4S).

Au-delà de la vérification des critères d'inclusion, cette échocardiographie de repos nous a permis de caractériser nos populations au plan morphologique et fonctionnel cardiaque. Ainsi nous avons évalué les fonctions systolique et diastolique ainsi que la morphologie ventriculaire gauche (*Tableau 1*)

Cinétiques cardiaques - Echocardiographies de repos

Pré-requis : ECG de bonne qualité - Fréquence cardiaque constante pendant l'échocardiographie

Coupe parasternale grand axe		
1 x 5 cycles - Valve aortique	Bonne qualité au moment de la fin d'ouverture de l'aorte	Diamètre de l'aorte
2 images TM VG	Vitesse de défilement basse à modérée	Paramètres morphologiques ventriculaire gauche
Coupe apicale 4 cavités		
5 x 1 cycles	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicaire visible pendant tout le	Déformations longitudinales et transversales VTD, VTS et FE
Image Doppler transmitral	Alignement optimal	Ondes E, A - rapport E/A
Coupe apicale 5 cavités		
Image Doppler aortique	Alignement optimal Echantillon placé au niveau de la valve	ITV aortique (VES) - Fc - Qc
Image Doppler TRIV	Vitesse de défilement élevée Bonne définition des flux transmitraux et	Temps de relaxation isovolumétrique

Tableau 1 – Bilan des acquisitions retenues pour caractériser nos populations aux plans morphologique et fonctionnel ventriculaire gauche

2.3 Exercice de pédalage incrémental

Avant d'effectuer les épreuves rectangulaires, chaque sujet a réalisé un exercice incrémental. L'objectif de cette exercice a été de déterminer la puissance de pédalage nécessaire pour atteindre une F_C cible de 130 bat.min⁻¹. Cette puissance sera appliquée par la suite aux épreuves à charges constante. La F_C cible 130 bat.min⁻¹ a été choisie dans la mesure où l'outil échocardiographique utilisé pour mesurer les déformations myocardiques, le "Speckle Tracking", possède une résolution temporelle limité à environ 80-90 Hz, rendant son utilisation moins qualitative au-delà de cette F_C (Esch et al. 2009; Andrew T Burns et al. 2008).

Cet exercice incrémental a été réalisé sur le même ergomètre que celui utilisé par la suite lors des exercices rectangulaires (Ergomètre E-Bike, GE Healthcare, Horten, Norvège). Cet ergomètre est spécifique pour optimiser la qualité des enregistrements échocardiographiques. Il est réglable en inclinaison selon les axes transversaux et longitudinaux (côté gauche du sujet).

Nous avons choisi une inclinaison de 135 degrés selon l'axe transversal, et environ 20 degrés selon l'axe longitudinal, ce qui correspond à un compromis entre une bonne qualité d'imagerie échocardiographique et le confort des sujets (**Figure 33**). La cadence de pédalage était fixée à 70 rotations par minutes (rpm) (**Figure 34**). Les sujets ont débuté à une puissance de 50 W pendant 5 minutes (échauffement) puis 10 W ont été rajoutés toutes les minutes jusqu'à qu'ils atteignent une fréquence cardiaque cible de 130 bat.min⁻¹.



Figure 33 – Photographie de l'ergomètre spécifique utilisé lors de l'ensemble des exercices de pédalage. L'ergomètre possède de nombreux réglage pour stabiliser au maximum le sujet lors de la réalisation des exercices (notamment au niveau de la tête, des aisselles et du bassin)

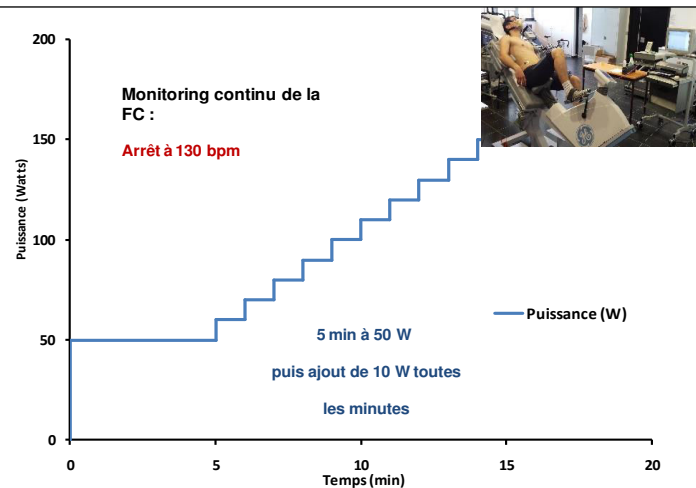


Figure 34 – Déroulement de l'exercice incrémental. Les sujets sont arrêtés lorsqu'ils atteignent une F_C cible de 130 bat.min⁻¹.

2.4. Exercices à charge constante

2.4.1. Généralités

Chaque sujet de l'étude a réalisé 6 exercices de 4 minutes à charge constante, à la puissance définie lors de l'exercice d'intensité croissante. Au signal de départ, les sujets étaient invités à pédaler immédiatement à 70 rpm, la résistance au pédalage étant automatiquement réglée par l'ergomètre pour atteindre la puissance demandée.

Ces 6 épreuves, réalisées pour chaque sujet dans un ordre aléatoire, ont permis de réaliser 6 enregistrements différents : 5 épreuves ont été nécessaires pour enregistrer des données échocardiographiques en continue, alors qu'une 6^{ème} épreuve a permis de mesurer la VO_2 . Cette méthodologie originale a été mise en place car à ce jour il n'est pas possible d'enregistrer l'ensemble des paramètres fonctionnelles et mécaniques cardiaques de manière concomitante avec un seul enregistrement, même avec utilisation de sonde 3D (dont l'utilisation à l'effort reste par ailleurs fortement limitée par les faibles fréquences d'acquisition). Afin de limiter au maximum les biais méthodologiques inhérents au fait d'enregistrer les cinétiques d'adaptations cardiaques sur des exercices différents, une attention particulière a été portée afin d'être réalisées dans les mêmes conditions, notamment au même moment de la journée, en condition

de repos et en évitant les phases post prandiale. Pour s'assurer de débiter les exercices dans les mêmes conditions, les différents exercices ont été réalisés sur plusieurs jours. La F_C de repos ainsi que la F_C à chaque minute d'effort ont été contrôlées pour vérifier la similitude entre les diverses épreuves. Par ailleurs, pour éviter l'effet "habitation", les tests ont été effectués dans un ordre aléatoire.

L'évaluation des différents paramètres cardiaques "battement par battement", bien que techniquement possible, n'est raisonnablement pas envisageable tant le travail de retraitement est chronophage. Dans ce contexte, nous avons décidé d'enregistrer les paramètres cardiaques à intervalles réguliers, toutes les 15 sec durant la phase d'adaptation rapide de la première minute d'effort, puis toutes les 30 secondes durant les 3 minutes suivantes. Lors de chaque enregistrement, il a été demandé au sujet de bloquer la respiration durant quelques secondes, au même moment du cycle respiratoire (moment dépendant de chaque sujet mais similaire à chaque instant t pour un sujet) (*Figure 35 B*).

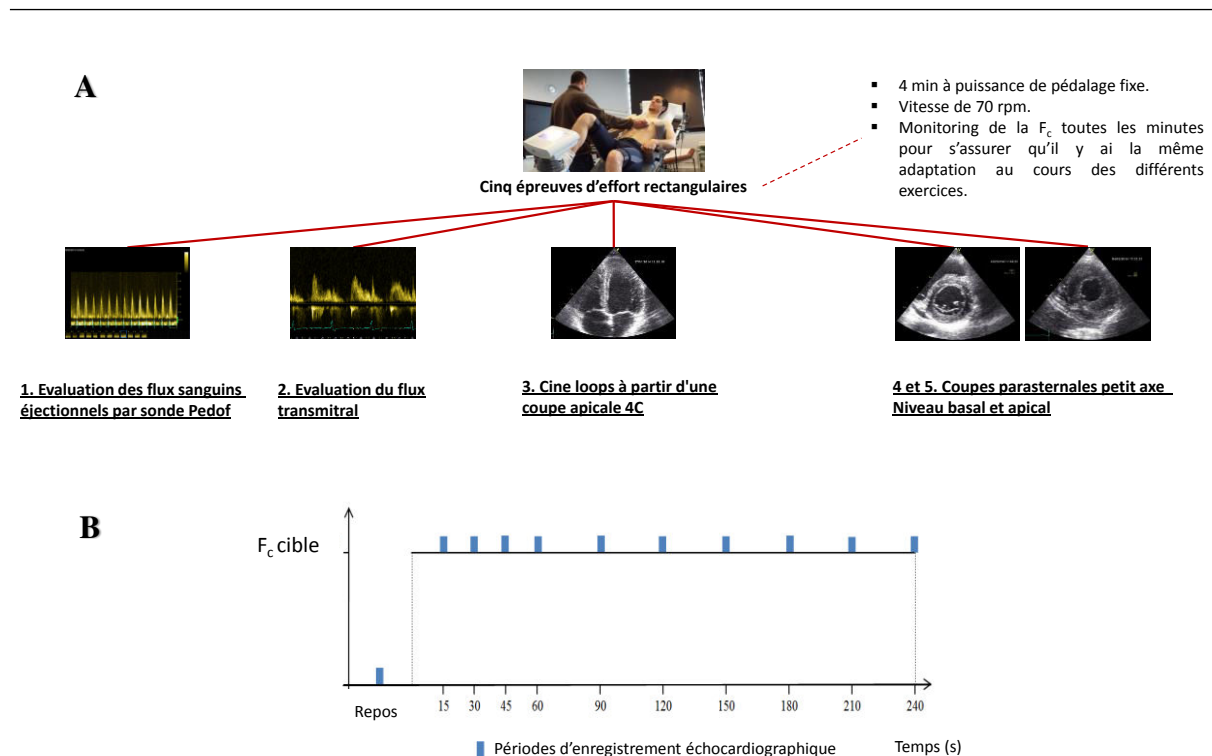


Figure 35 – A : Images des différentes acquisitions échocardiographiques. (L'épreuve rectangulaire pour la VO_2 n'est pas représentée) **B : Schéma décrivant la séquence temporelle des 11 enregistrements échocardiographiques réalisées pour chaque exercice rectangulaire.**

Avec cette séquence, chaque épreuve rectangulaire a fait l'objet de 11 enregistrements. Afin de respecter le plus rigoureusement possible la séquence temporelle, les enregistrements ont été réalisés pour chaque point de mesure sur 3-4 secondes autour de la zone cible (exemple : à 15 secondes : de 13 à 17 secondes, à 30 secondes de 28 à 32 secondes, etc.).

2.4.2. Enregistrements échocardiographiques

Les enregistrements réalisés lors des 6 exercices à charges constantes ont été déterminés afin d'avoir une évaluation la plus complète possible de la cinétique d'adaptation cardiaque lors des transitions repos-effort :

- **Doppler sus-sternal par sonde Pedof**

Cette évaluation est réalisée en Doppler continu à l'aide d'une sonde Pedof (G.E. Healthcare, Horten, Norvège) positionnée au niveau du creux sus-sternal. Elle permet d'enregistrer les vitesses de sang dans l'aorte ascendante. A chaque point de mesure, une image comportant au moins 5 cycles cardiaques a été enregistrée.

Lors de la relecture, 3 à 5 intégrales temps-vitesse (ITV) ont été déterminées manuellement. Chaque ITV correspond à la hauteur de la colonne de sang passant au niveau de l'aorte. Le VES est ensuite calculée en mesurant la hauteur de la colonne de sang par la surface aortique mesurée en condition de repos, méthode démontrant un bon niveau de reproductibilité à l'effort (Vinet et al. 2001) et classiquement utilisée depuis de nombreuses années au sein de notre laboratoire (Doucende et al. 2010; S Nottin et al. 2008; Maufrais et al. 2017). Le Q_C a été alors calculé par le produit du VES par la FC mesurée à partir de l'intervalle de temps entre deux débuts d'ITV. (*Figure 36*).

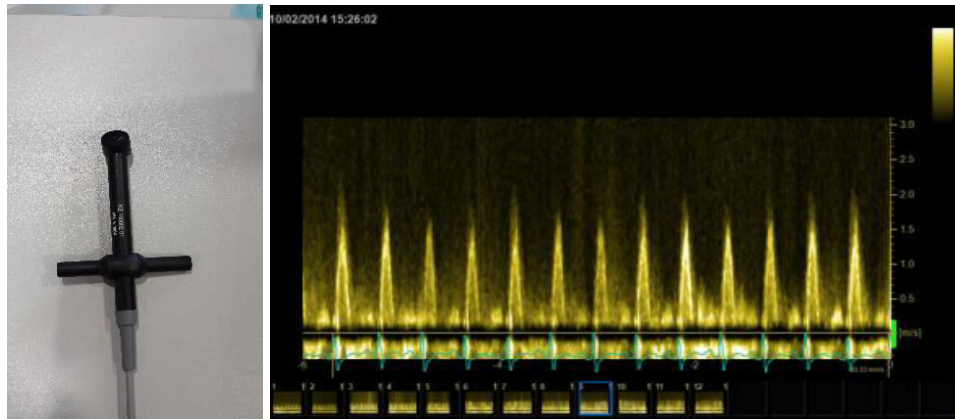


Figure 36 – Sonde Pedof 2 MHz et intégrales temps – vitesse (ITV) pour l'évaluation du VES et du Qc.

○ **Doppler pulsé trans-mitral**

Cette évaluation a été réalisée à partir d'une incidence apicale 4-cavités. Le flux sanguin trans-mitral a été enregistré en mode Doppler pulsé en plaçant l'échantillon de mesure au niveau de l'ouverture de la valve mitrale (**Figure 37A**). Comme pour l'évaluation précédente, à chaque point de mesure, une image comportant au moins 5 cycles cardiaques a été enregistrée.

Au repos, le flux transmitral est constitué de deux ondes correspondant respectivement au remplissage passif (onde E) et actif (onde A). Toutefois, en condition d'effort, l'augmentation de Fc aboutie rapidement à une fusion de ces deux ondes de remplissage. Dans ce contexte, que ce soit au repos ou à l'effort, seul le pic de l'onde E a été mesuré (**Figure 37B**). Par ailleurs, le temps entre le début du QRS et de début de l'onde E a été enregistré pour calculer le temps de relaxation isovolumique (TRIV).

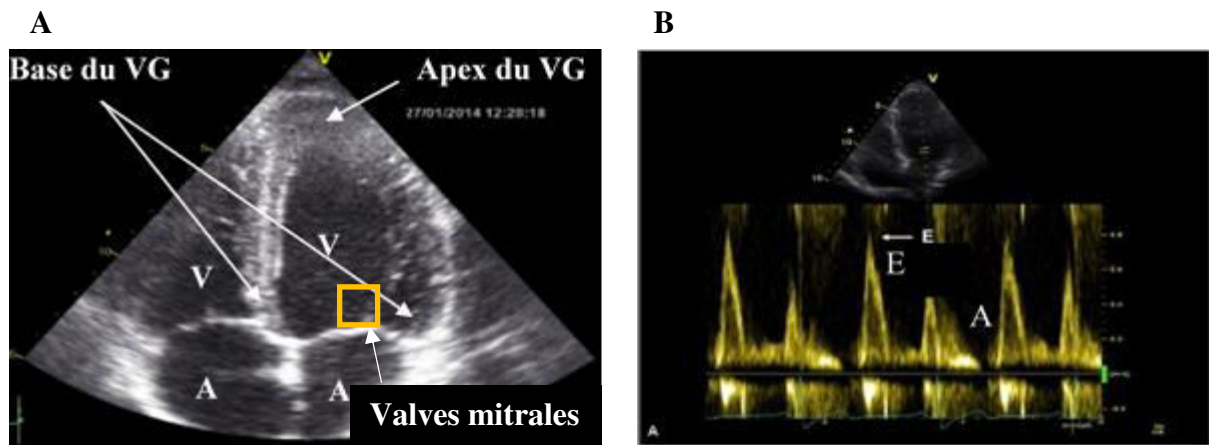


Figure 37– Doppler pulsé sur les flux transmitraux pour la mesure des ondes E et A à partir d’une coupe A4C. Le carré jaune représente le placement de l’échantillon Doppler.

○ Boucles 2D – incidence apicale 4-cavités

Cette évaluation a consisté à enregistrer à chaque point de mesure 3 à 5 boucles d’un cycle cardiaque à partir d’une coupe apicale 4-cavités. Lors de l’acquisition, les boucles ont été enregistrées à une fréquence minimale de 80 images.s^{-1} . Une attention particulière a été portée d’une part sur une bonne définition de l’endocarde, d’autre part sur le fait que le myocarde soit entièrement contenu dans la fenêtre 2D durant tout le cycle cardiaque (notamment au niveau du septum).

A partir de cet enregistrement, les analyses *a posteriori* ont permis d’une part d’évaluer les déformations myocardiques suivant l’axe longitudinal du VG, d’autre part d’évaluer automatiquement les VTD et VTS (cf *Tableau 2 partie 3.4 Synthèse*). Ces derniers ont été calculés en utilisant la méthode de Simpson monoplan. Pour cela, nous avons exporté la position (x,y) des points se situant au milieu de l’épaisseur du myocarde. Afin de prendre en compte l’épaisseur du myocarde et ses variations au cours du cycle cardiaque, nous avons mesuré l’épaisseur de la paroi à la fin de la diastole et exporté les déformations transversales (TS pour Transversal strain) (i.e. déformation correspondante à l’épaississement de la paroi au cours du cycle). A partir de ces données nous avons calculé les coordonnées des points correspondant au

bord de l'endocarde, ce qui nous a ensuite permis d'estimer les volumes ventriculaires à l'aide de la méthode de Simpson monoplan. Les variations de volumes entre chaque image nous ont permis de calculer le débit de remplissage instantané. Sa valeur maximale a été considérée comme le débit de remplissage instantané maximal (peak filling rate, PFR, mL.s⁻¹).

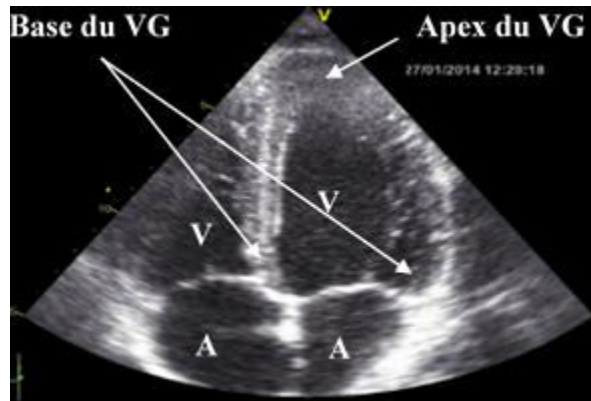


Figure 38 – Coupe apicale 4 cavités (A4C). Dénommée ainsi car les 4 cavités cardiaques sont visibles simultanément sur la même coupe. A et V signifient respectivement atrium et ventricule.

- **Boucles 2D – incidence parasternale petit axe – niveau basal**

Cette évaluation a consisté à enregistrer à chaque point de mesure 3 à 5 boucles d'un cycle cardiaque à partir d'une coupe para-sternale selon le petit axe du VG au niveau de sa base. Lors de l'acquisition, les boucles ont été enregistrées à une fréquence minimale de 80 images.s⁻¹. Comme la base du ventricule se déplace vers l'apex lors de la systole, déplacement qui est augmenté à l'effort par l'augmentation des déformations longitudinales, une attention particulière a été portée sur le fait que durant tout le cycle cardiaque l'enregistrement ne soit pas réalisée sous la base. Par ailleurs un certain nombre de critères de qualité ont dû être pris en compte pour s'assurer un retraitement a posteriori de qualité, incluant 1) le fait que le ventricule devait rester le plus circulaire possible, reflet d'un plan de coupe bien perpendiculaire au grand axe du ventricule, 2) une bonne définition de l'endocarde, 3) le fait que le myocarde reste

entièrement contenu dans la fenêtre 2D durant tout le cycle cardiaque, 4) L'absence de piliers (Van Dalen et al.).

A partir de cet enregistrement, les analyses *a posteriori* ont permis d'une part d'évaluer les déformations circonférentielles ainsi que la rotation de la base (cf *Tableau 2 partie 3.4 Synthèse*).

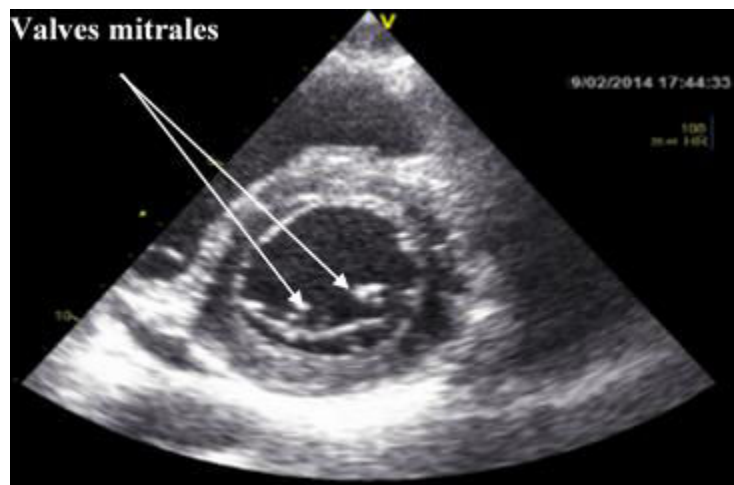


Figure 39 – Exemple de coupe para-sternale petit axe réalisée au niveau de la base du ventricule.

- **Boucles 2D – incidence parasternale petit axe – niveau apical**

Cette évaluation a consisté à enregistrer à chaque point de mesure 3 à 5 boucles d'un cycle cardiaque à partir d'une coupe para-sternale selon le petit axe du VG au niveau de sa base. Lors de l'acquisition, les boucles ont été enregistrées à une fréquence minimale de 80 images.s^{-1} . Cet enregistrement, peu réalisé en routine clinique, a été réalisée suivant les recommandation de Van Dalen et al. (Van Dalen et al, 2008) qui stipulent que la sonde échocardiographique doit être descendue d'un ou deux espaces intercostaux et peu inclinée pour rester le plus perpendiculaire possible au grand axe du VG. Toutefois, une attention particulière a été portée

sur le fait que la lumière du VG reste visible durant tout le cycle cardiaque, et plus particulièrement en fin de systole.

A partir de cet enregistrement, les analyses *a posteriori* ont permis d'une part d'évaluer les déformations circonférentielles ainsi que la rotation de l'apex (cf *Tableau 2 partie 3.4 Synthèse*).

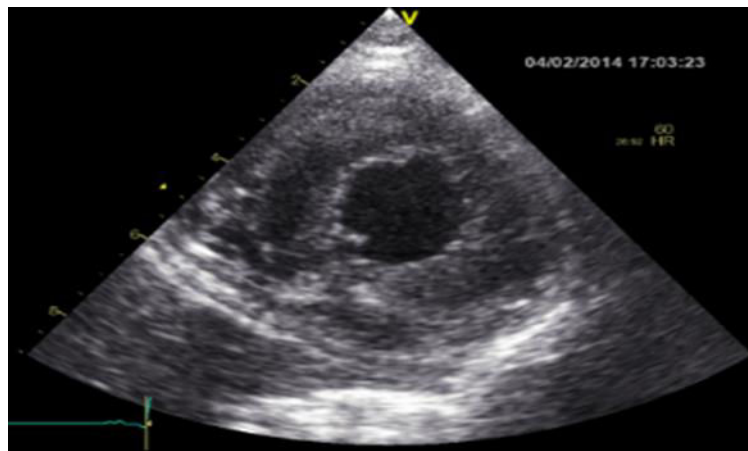


Figure 40 – Exemple de coupe para-sternale petit axe réalisée au niveau de l'apex du ventricule.

○ Consommation en O₂

Un dernier enregistrement a consisté à mesurer la VO₂ grâce à une chaîne d'analyse de gaz en cycle par cycle (Medisoft ergocard). Avant chaque examen, le dispositif a été calibré au niveau des volumes (seringue étalon de 3L), au niveau des concentrations des gaz (bouteille étalon contenant un mélange précis de 12% d'O₂, 5% de CO₂ et 83% de N₂) et au niveau des conditions environnementales (pression atmosphérique, température, humidité). Avant chaque test le pneumotachographe a été changé et l'étanchéité du masque vérifiée.

Lors de la relecture, la VO₂ a été moyennée toutes les 5 secondes et un point a été recueilli à chaque point de mesure (c.à.d. à 0s, 15s, 30s...).

3. Analyse des données échocardiographiques

Avec 5 épreuves rectangulaires, les enregistrements réalisés à la fois en mode Doppler et 2D-strain nous ont permis une analyse fine de l'adaptation du VES et de ses mécanismes sous-jacents (*Figure 41*).

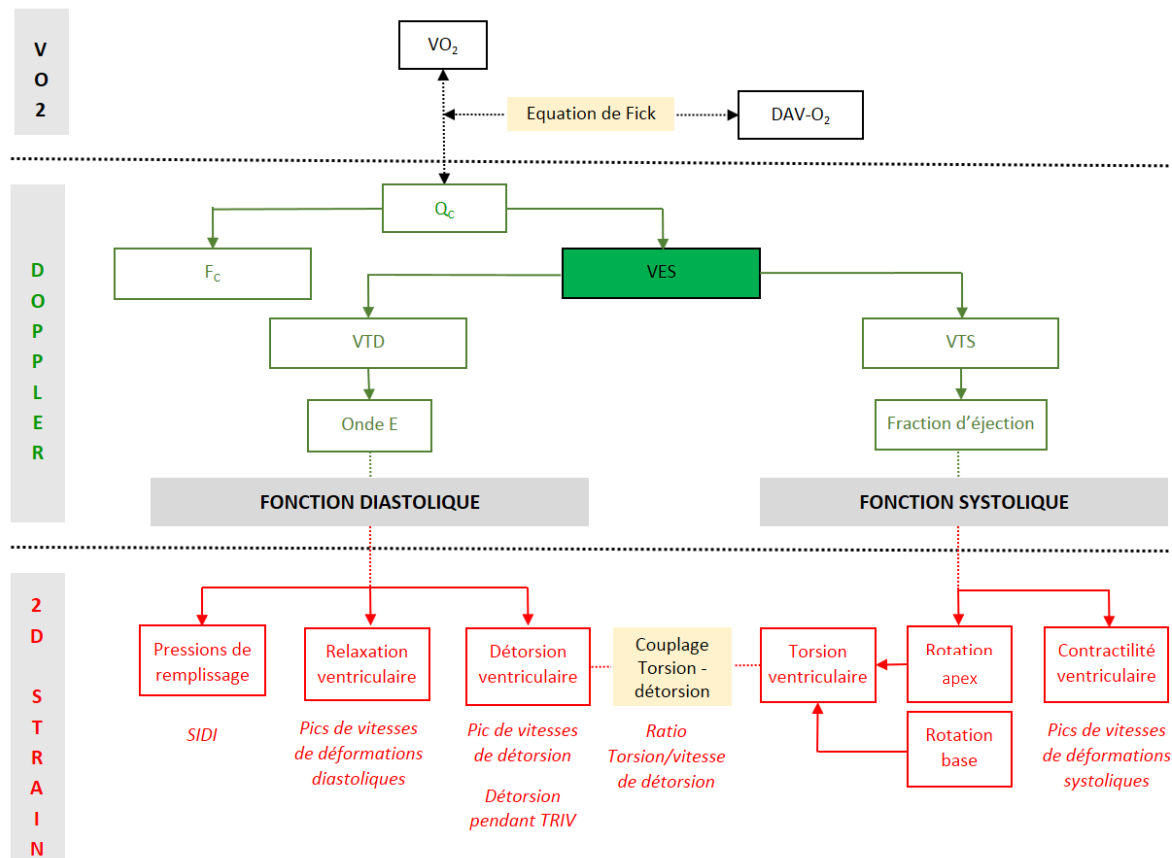


Figure 41 – Synthèse des différents facteurs conditionnant le VES évalués à partir des enregistrements échocardiographiques en mode Doppler et 2D-strain réalisés au cours des 5 épreuves rectangulaires.

3.1. Evaluations Doppler

Le VES a été calculé à partir des ITV comme nous l'avons déjà effectué au laboratoire (Schuster et al. 2008; Vinet et al. 2001). Le VES a été calculé à partir du produit de l'ITV par

la surface de l'aorte. La surface de l'aorte a été calculée au repos à partir de son diamètre ($\pi * r^2$). Sur la même acquisition la mesure de la F_c a été réalisée par la mesure de l'intervalle RR sur l'ECG. Le Q_c a été calculé comme étant le produit du VES multiplié par la F_c ($Q_c = VES * F_c$). Enfin, l'onde E, indice globale de remplissage ventriculaire, a été mesurée par la détermination des pics de vitesse du flux entrant dans le VG (sommet des courbes).

Le temps de relaxation isovolumétrique ou TRIV, correspond au temps séparant la fermeture de la valve aortique (ou AVC pour aortique valve closure) et l'ouverture de la valve mitrale (ou MVO pour mitrale valve opening). Le calcul du TRIV a été réalisé en 2 temps. Premièrement, nous avons mesuré l'AVC en mesurant le temps (en ms) depuis le pic Q de l'intervalle QRS de l'ECG jusqu'à la fin du flux sanguin éjecté dans l'aorte ou fin d'une ITV. Puis sur une autre acquisition nous avons mesuré la MVO en mesurant le temps (en ms) depuis le pic Q de l'intervalle QRS de l'ECG jusqu'au début de l'onde E (correspondant au début du remplissage du VG). Ainsi au repos comme à l'effort, le TRIV a été calculé comme $MVO - AVC$.

3.2. Evaluations en mode 2D-strain

3.2.1. Principe

Toutes les images numériques sont constituées de motifs de base qui se répètent, appelés texture de l'image. L'ensemble de ces tâches constitue la tavelure de l'image ou « speckle ». Des marqueurs acoustiques temporairement stables à l'intérieur du myocarde sont créés par l'analyse des interférences des ondes ultrasonores qui sont réfléchies. Ainsi chaque région d'une image (appelée kernels) possède son propre signal de marqueurs acoustique, possédant des

caractéristiques uniques. Ces marqueurs sont identifiés et suivis pendant le cycle cardiaque par des logiciels utilisant des algorithmes mathématiques spécifiques (A T Burns et al. 2008).

3.2.2 Apports de cette technique d'imagerie

Cette technique est intéressante car elle présente plusieurs avantages. Contrairement au Doppler tissulaire, qui permet également d'évaluer des déformations (à partir de différences de vitesses régionales), l'évaluation des déformations à partir de la technique de "speckle tracking" est totalement indépendante de l'angle (contrairement au tir Doppler). Par ailleurs, elle n'est plus influencée par les mouvements du cœur dans l'espace. Par contre, elle nécessite une bonne qualité d'image 2D pour que le suivi soit optimal pendant tout le cycle cardiaque.

3.2.3 Relecture des données 2D-strain

En pratique, sur ordinateur une sélection de points visibles sur l'image et stable est effectué par le logiciel. La position de ces points est recherchée sur chaque image au fur et à mesure que la vidéo passe. Ce traitement est réalisé par un algorithme calculant la somme des différences absolue de position de ces points sur chaque image (Leitman et al. 2004). Après un traçage manuel de l'endocarde sur une image en fin de systole, le logiciel poursuit automatiquement les mouvements du myocarde, en créant six segments équidistants (pour une évaluation régionalisée) au niveau de la région d'intérêt poursuivie au cours de la vidéo (**Figure 42**). A chaque fois que le logiciel signalait une faible qualité de poursuite, nous avons réajusté le traçage de l'endocarde et/ou la largeur de la région d'intérêt jusqu'à l'obtention d'un meilleur niveau de suivi.

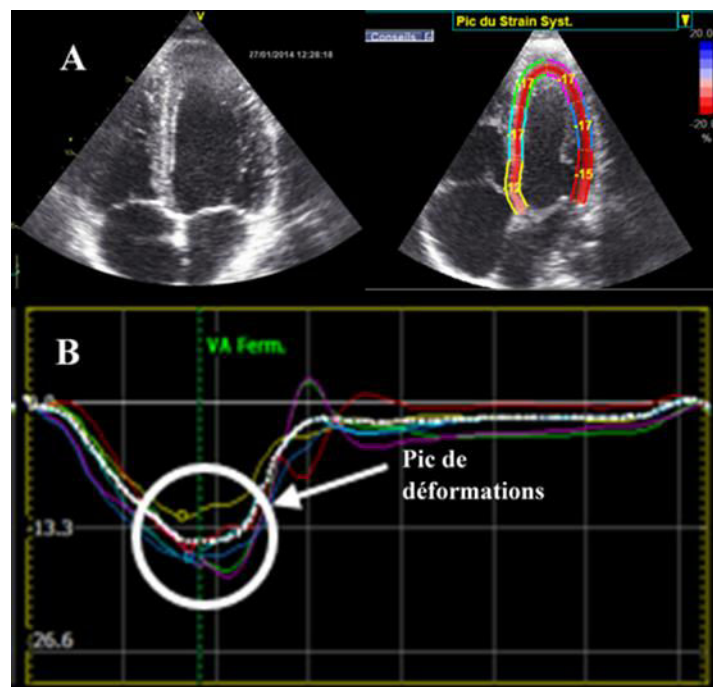


Figure 42 – Retraitement par STE. Après avoir défini la région d'intérêt, le logiciel définit 6 régions d'intérêt. En bas, les courbes représentent l'évolution des déformations longitudinales des différents segments et de la moyenne (en pointillés blancs) au cours du cycle cardiaque.

La relecture des données de 2D-strain a été réalisée selon une procédure spécifique mise en place au sein du laboratoire. Pour chaque cycle cardiaque évalué, au lieu de relire uniquement les pics des différentes courbes, nous avons exporté l'ensemble des données (c'est-à-dire non pas les pics, mais l'ensemble des points de chaque courbe) sous forme de fichiers texte (.txt). Cette procédure oblige à créer une arborescence spécifique (répertoires, sous-répertoires) pour la sauvegarde de ces fichiers textes en fonction des coupes et des variables exportées. Par la suite, des scripts développés sous le langage de programmation SciLab (Scilab 4.1) développés dans notre laboratoire (Rupp Thomas / Nottin Stéphane) vont permettre d'automatiser de nombreux traitements, et notamment 1) de représenter ces courbes non plus en fonction du temps mais en pourcentage du temps de systole pour s'affranchir des différences de F_C et de fréquences d'acquisitions de sonde (exemple en **Figure 43A**), 2) de moyenner les données sur 3 à 5 cycles cardiaques, 3) de rechercher automatiquement les pics systoliques et

diastolique, ainsi que leur moment d'apparition dans le cycle cardiaque (moments exprimés en % du temps de systole).

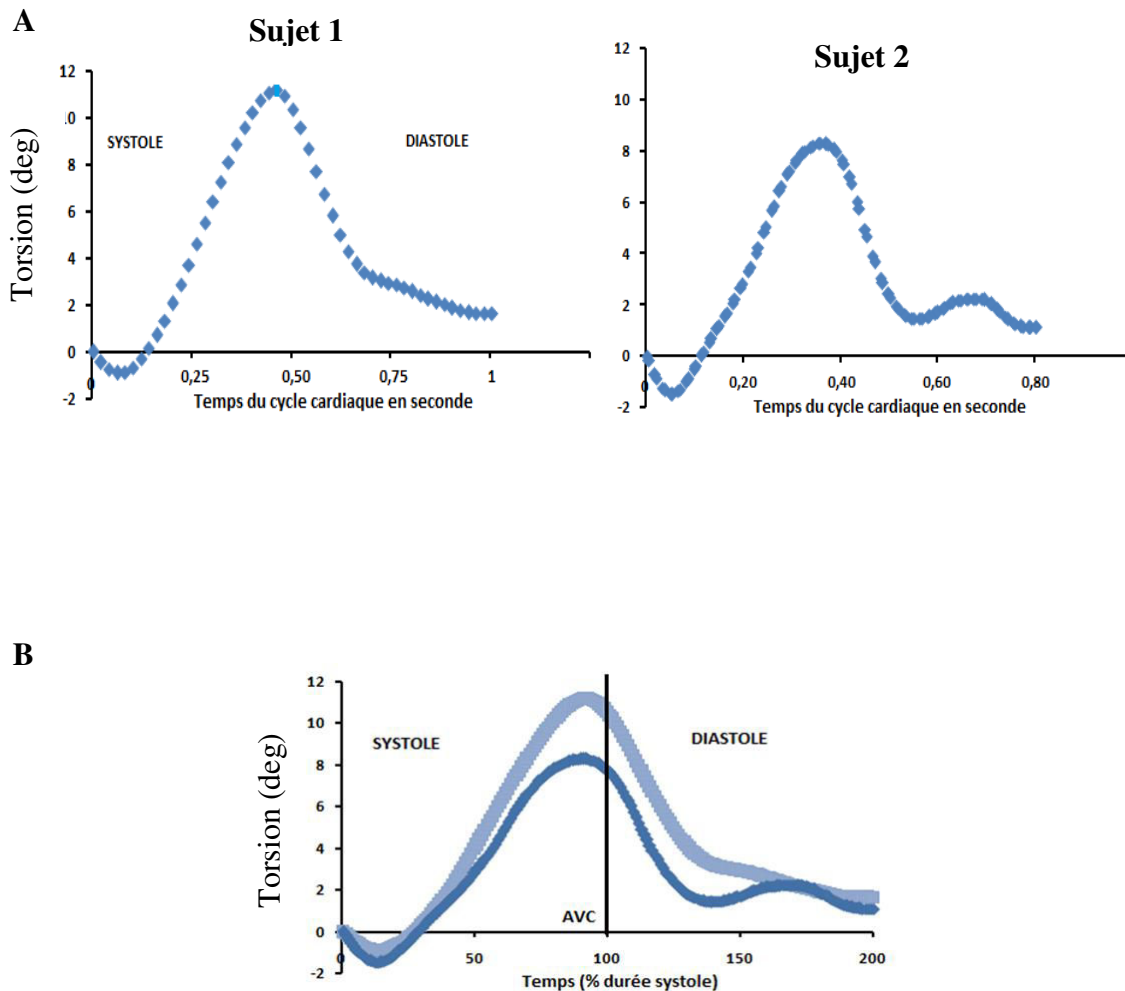


Figure 43 – A : exemple d'évolution de la torsion ventriculaire chez deux sujets différents. Courbe du sujet 1 : fréquence d'acquisition 65 Hz (images par seconde), soit 65 points pour un cycle cardiaque de 1 seconde (FC : 60 bpm). Courbe du sujet 2 : fréquence d'acquisition 90 Hz, soit 72 points pour cette courbe pour une durée du cycle cardiaque de 0,80 seconde (FC : 75 bpm). **B : les deux courbes sont normalisées en pourcentage du temps de systole et comportent 200 points chacune.**

La fermeture de la valve aortique (aortic valve closure, AVC) constitue le repère physiologique marquant la fin de la systole. A partir de l'AVC, rentrée manuellement, le script reconstruit une courbe durant le cycle cardiaque complet (systole + diastole). Pour cela il

normalise le temps du cycle cardiaque en pourcentage de systole, en créant des interpolations pour avoir le même nombre de points sur chaque courbe, soit 200 points (**Figure 43B**). Chaque point correspond à 1% de la systole. La fin de la systole (100 %) était définie comme étant atteinte au moment de l'AVC.

A chaque déformation est associée une vitesse de déformation. Ces vitesses correspondent à la dérivée de la courbe de déformation. Ainsi, pour une seule déformation il existe une vitesse de déformation en systole et une vitesse de déformation en diastole (*Cf Figure 46 vitesses de détorsion*).

3.3. Paramètres dérivés du 2D-strain

3.3.1. Evaluations de la contractilité et de la relaxation intrinsèque

Les coupes apicale 4-cavités et para-sternales petit axe ont respectivement permis d'évaluer les déformations longitudinales et circonférentielles. La dérivée des courbes de déformations a permis de mesurer les vitesses de déformations. Au cours du cycle cardiaque, les courbes de vitesses de déformations possèdent un pic pendant la systole et un pic pendant la diastole, respectivement utilisés comme indices de contractilité (Ferferieva et al. 2012) et de relaxation (Wang et al., 2007) myocardique intrinsèque relativement peu dépendants des conditions de charge.

3.3.2. Evaluation des pressions de remplissage

La pression de remplissage constitue un indice de pré-charge important car elle dépend

directement du retour veineux. Afin de l'évaluer au repos ainsi qu'à l'exercice, nous avons calculé le "Global Strain Imaging Diastolic Index" (SIDI) (Chiang et al. 2014). Cet indice a été validé en comparaison avec une mesure de la pression de remplissage du VG par cathétérisation via l'artère fémorale ou radiale. Cet indice apparaît sensible aux élévations rapides de pression de remplissage du VG. Il est évalué à partir de l'évolution des déformations longitudinales pendant le cycle cardiaque à partir de la formule suivante : les déformations longitudinales sont mesurées au moment de l'AVC (A) et à un tiers de la diastole (B). SIDI a été calculé par $(A - B)/A$. (**Figure 44**).

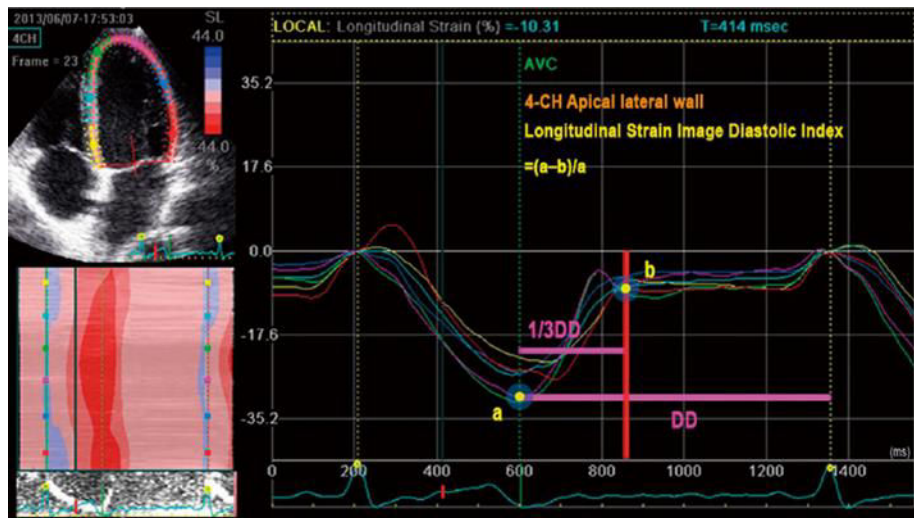


Figure 44 – Evaluation du SIDI (DD = diastole).

3.3.3. Evaluation de la torsion ventriculaire gauche

Les rotations basales et apicales ont été mesurées à partir des coupes para-sternales petit axe. Après normalisation, la torsion ventriculaire a été estimée par la différence entre la rotation de la base et de l'apex à chaque pourcentage du temps de systole (de 0 à 200%) (**Figure 45**).

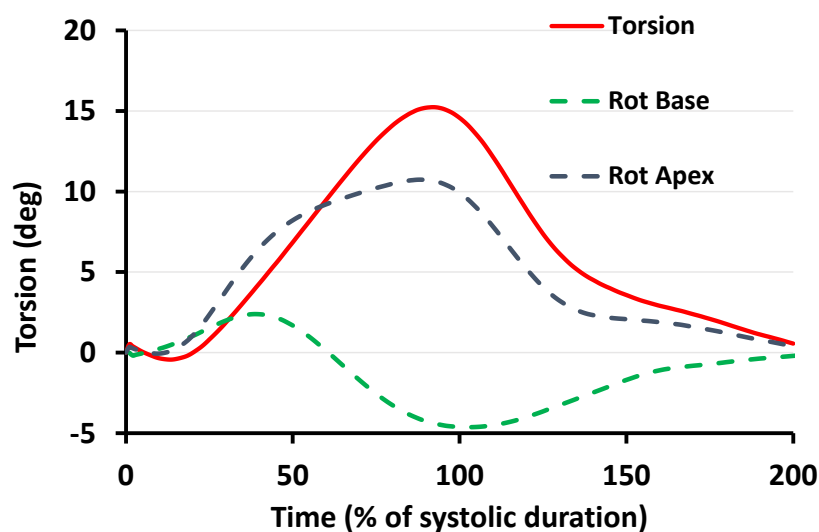


Figure 45 - Evolution des rotations basales, apicales et de la torsion pendant le cycle cardiaque. 0 à 100% : systole, 100 à 200% : diastole

La dérivée de la courbe de torsion en fonction du temps a permis d'avoir accès aux vitesses de torsion, qui comme les vitesses de déformations, était caractérisée par un pic systolique et diastolique (**Figure 46**).

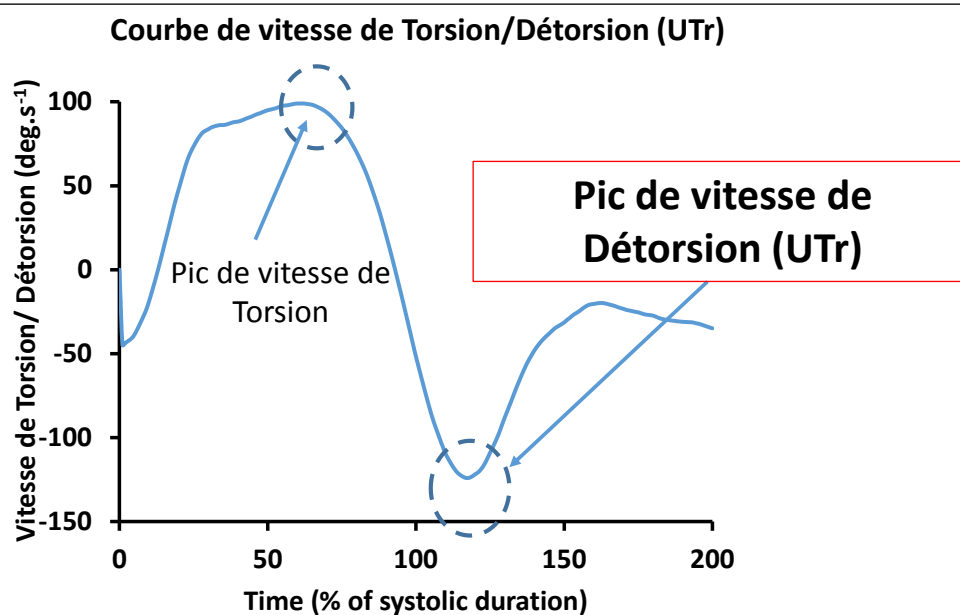


Figure 46 – Evolution de la vitesse de torsion – détorsion au cours du cycle cardiaque.

Le ratio pic UTr / pic de torsion a été calculé, il traduit l'efficacité de la détorsion pour un degré de torsion donné. Il permet d'évaluer le découplage torsion-détorsion, c'est-à-dire le moment à partir duquel la détorsion va être plus importante que la torsion qui en est à l'origine. Nous avons aussi calculé le pourcentage de détorsion pendant le TRIV (% UT_{TRIV}). Cet indice nous informe sur la précocité de la détorsion.

Afin d'évaluer la relation entre la torsion du VG et les variations de volume pendant le cycle cardiaque, nous avons construit des courbes torsion - déplacement radial, ce dernier reflétant les variations de volume du VG durant le cycle cardiaque (Beyar et al. 1989; Nakai et al. 2006; Stéphane Nottin et al. 2009). Ces courbes ont une allure spécifique : pendant la systole il existe une relation linéaire entre torsion et déplacement radial, indiquant que la torsion du ventricule se fait progressivement durant l'éjection. Par contre, lors de la diastole, la détorsion est très précoce et survient rendant compte de la précocité de la « détorsion » par rapport au remplissage (*Figure 47*).

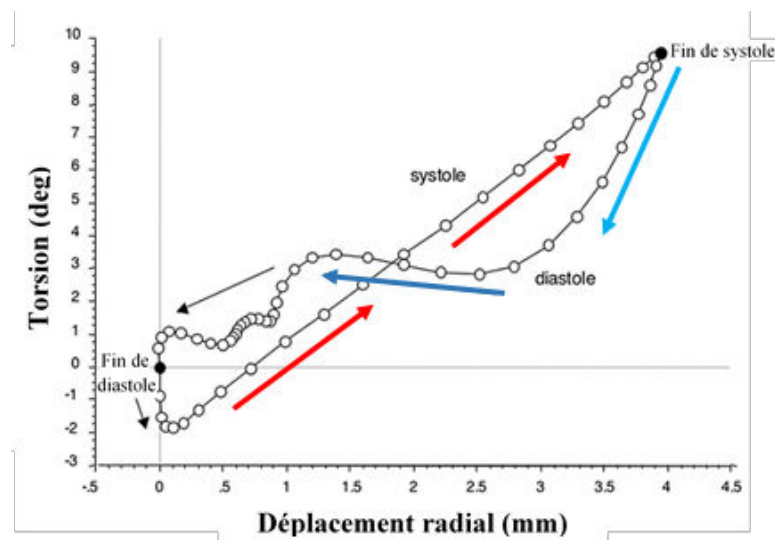
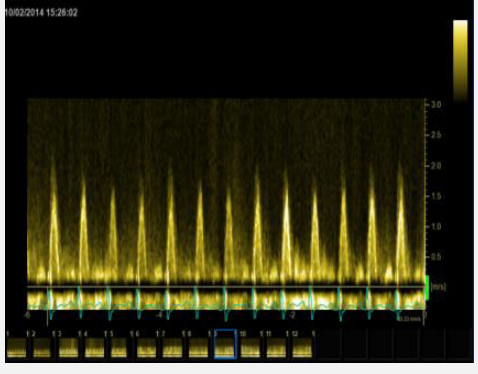
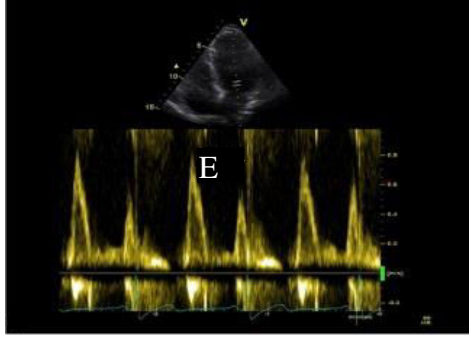
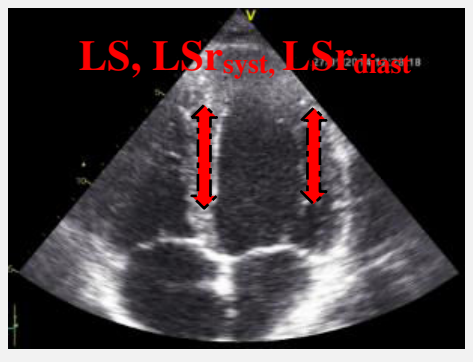


Figure 47 – Exemple d’une courbe torsion – déplacement radial. Durant la systole, il existe une relation linéaire entre l’augmentation de torsion et la diminution de la taille de cavité du VG (flèches rouges). En diastole, la relation n’est plus linéaire. La détorsion se produit majoritairement en début de diastole alors qu’il n’y a eu qu’une petite variation de déplacement radial (flèche bleue claire). Ensuite, nous pouvons voir que la fin de la détorsion se termine avec une grande expansion radiale (flèche bleue foncée) associée à une faible diminution de détorsion. Nakai et al. (2006)

3.4. Synthèse des évaluations réalisées

Une synthèse des paramètres qui ont été mesurés et calculés se trouve dans le **Tableau 2** ci-dessous.

<p><u>Doppler continu du flux aortique :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ITV 2. VES (= $ITV \times \text{surface aortique}$) 3. F_c 4. Q_c 5. Temps de fermeture de la valve aortique (AVC) 	 <p>Image de Doppler continu du flux aortique montrant des ondes de flux répétitives. Une échelle de couleur à droite indique la vitesse, et une échelle de temps en secondes est visible en bas.</p>
<p><u>Doppler pulsé du flux transmitral :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pic onde E 2. Temps ouverture de la valve mitrale (MVO) 3. TRIV (= $MVO - AVC$) 	 <p>Image de Doppler pulsé du flux transmitral montrant des ondes de flux répétitives. Une échelle de couleur à droite indique la vitesse, et une échelle de temps en secondes est visible en bas.</p>
<p><u>Coupe Apicale 4 Cavités :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déformations et vitesses de déformations longitudinales (LS, $LS_{r_{syst}}$ et $LS_{r_{diast}}$) 2. Strain transverse (TS) pour détermination du VTD et du VTS et donc FE 3. Calcul du SIDI 	 <p>Image de coupe apicale 4 cavités montrant les cavités cardiaques. Des flèches rouges indiquent les mesures de déformation longitudinale (LS, $LS_{r_{syst}}$, $LS_{r_{diast}}$).</p>

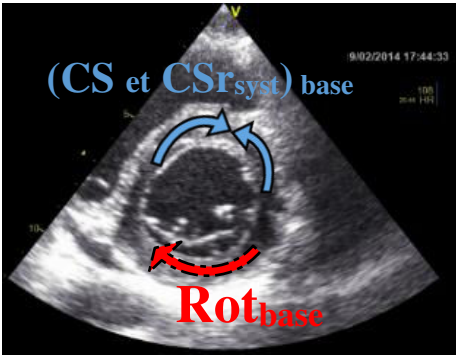
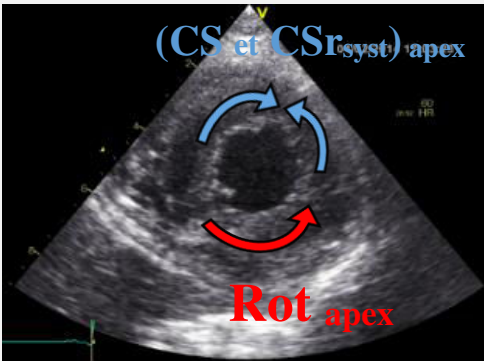
<p><u>Coupe petit axe à la base :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déformations et vitesses de déformations circonférentielles (CS, CS_r_{syst}, CS_r_{diast}) 2. Rotation (Rot_{base}) 	
<p><u>Coupe petit axe à l'apex :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déformations et vitesses de déformations circonférentielles (CS, CS_r_{syst}, CS_r_{diast}) 2. Rotation apicale (Rot_{apex}) 	
<p><u>Paramètres dérivé de la torsion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Torsion /Détorsion (Rot_{base} – Rot_{apex}) 2. Vitesse de Détorsion (UTr) 3. % de détorsion pendant le TRIV (%UT_{ivrt}) 4. Courbes Torsion - déplacement radial 	

Tableau 2 – Synthèses des paramètres mesurés ou calculés ainsi que leur représentation sur les acquisitions échocardiographiques.

4. Analyses statistiques

Toutes les valeurs dans le texte et dans les tableaux sont exprimées en moyenne \pm écart-type. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant un logiciel spécifique (Statview 5.0). Pour chaque variable cardiaque, la normalité des valeurs a été vérifiée et une ANOVA à mesure répétées a été effectuée. Lorsque l'ANOVA était statistiquement significative, nous avons

utilisé un test a posteriori de type PLSD de Fischer pour comparer les différents points de mesure entre eux (repos – 15 sec, 15sec – 30sec,...). Les associations indépendantes entre les cinétiques du SIDI, des vitesses de déformation longitudinales en diastole et la vitesse de détorsion avec la vitesse du flux de remplissage transmitral (E) ont été évalués en utilisant un modèle d'équation d'estimation généralisée pouvant comprendre plusieurs variables. Ce model contrôlait pour chaque occurrence (0s, 15s, 30s, 45s, 60s, 90s, 120s, 150s, 180s, 210s et 240s) les corrélations multiples qu'il existait pour les mesures répétées. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour un $P < 0.05$.

PUBLICATIONS

How the interplay between left ventricular strains and untwist kinetics addresses the challenge
of stroke volume adaptation at the onset of exercise

IZEM Omar¹, MAUFRAIS Claire¹, OBERT Philippe¹, RUPP Thomas², SCHUSTER Iris³,
NOTTIN Stéphane¹

¹ Avignon University, LAPEC EA4278, F-84000, Avignon, France

² LIBM, Inter-university Laboratory of Human Movement Science, University Savoie Mont
Blanc, Chambéry, France

³ EA 2992, Faculty of Medicine, Montpellier University and Nîmes University Hospital
Center, Nîmes, France

Correspondence and request for reprints:

IZEM Omar

EA 4278, Laboratoire de Pharm-écologie cardiovasculaire

33, Rue Louis Pasteur

84000 Avignon

France

Tel. +334 901 629 31 / Fax: +334 901 629 01

E-mail: omizem@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVES. At the onset of physical exercise, the left ventricle (LV) is challenged to abruptly increase oxygen and energy delivery to active muscles by an immediate increase of stroke volume (SV) despite the dramatic reduction of the filling interval. The purpose of this study was to investigate the contribution of LV diastolic and systolic strains including twist-untwist mechanics to SV increase during the first minutes after the onset of exercise.

METHODS. Twenty-eight young men (23 ± 4 years) performed five similar constant work-load exercises on a cyclo-ergometer (target heart rate: 125 bpm), in order to follow kinetics of diastolic and systolic myocardial strains by speckle-tracking echocardiography with high temporal resolution. Cardiac function was assessed every 15 seconds during the first minute and then every 30 seconds up until 240 seconds.

RESULTS. SV increase during the first 60 seconds of exercise was due to an increase of strains and strain rates. The main determinant of SV during this phase was early filling, related to venous return at the very beginning of exercise but principally dependent on LV relaxation, which also contributed to LV untwisting. After the first minute, SV maintenance was achieved by an increase of LV untwisting while other systolic and diastolic parameters plateaued. LV untwisting thus showed the most continuous increase contributing to SV adaptation, driven first by LV relaxation and in a second time by twist-untwist coupling.

CONCLUSION. This study gives new mechanical insights into LV kinetics addressing the challenge of SV adaptation at the onset of exercise.

KEYWORDS: exercise, stroke volume, speckle tracking echocardiography, left ventricular strain kinetics, left ventricular untwisting

INTRODUCTION

Our heart is constantly challenged to adjust stroke volume (SV) because of sudden changes in work output during physical exercise for sports or activities of everyday life. Our left ventricle (LV) has to abruptly increase oxygen and energy delivery to mitochondria of active muscles despite the dramatic reduction of the filling interval (Gledhill, Cox, et Jamnik 1994). The study of oxygen uptake kinetics from rest to dynamic exercise, initiated by the pioneering works of Nobel laureates Krogh and Hill, represents a major field in exercise physiology (David C Poole et Jones 2012).

The LV needs to support fast oxygen kinetics in order to optimize exercise performance and tolerance (Kemps et al. 2010; Hickson, Bomze, et Hollozy 1978) by minimizing oxygen deficit and intracellular perturbations. The regulation of SV adaptation results from a complex interplay between diastolic and systolic factors like venous return, LV filling pressures, intrinsic relaxation and contractility, stretching of the LV by the Franck-Starling mechanism, twist-untwisting coupling and afterload. How do LV mechanics address this challenge at the onset of exercise and how do these different factors interact?

Based on speckle tracking echocardiography (STE) our group and others (Doucende et al. 2010; Notomi et al. 2006) have underlined the importance of systolic-diastolic coupling via twist-untwist mechanics during incremental exercise in healthy adults. However, the inability to assess systolic and diastolic parameters simultaneously with high temporal resolution makes the exploration of the LV kinetics at the (Andrew T Burns et al. 2009; Notomi et al. 2008, 2006; Doucende et al. 2010; Maufrais et al. 2014) onset of exercise highly challenging. To overcome this difficulty, we used an original approach based on the repetition of five similar constant work-load exercises, each of them being used to record different parameters. Based on previous data (Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011; Maufrais et al. 2014; Doucende et al. 2010), we

hypothesized that the fast increase of SV at the onset of exercise would result mainly from a rapid improvement in diastolic function implying an important contribution of LV untwist.

METHODS

Study population

Twenty-eight young adult men (18-25 years old), exercising less 3h per week and not engaged in regular exercise training programs, were included. All were non-smokers with no history of diabetes, hypertension or cardiovascular disease. They had a normal clinical examination and were all in sinus rhythm. Screening echocardiography showed normal left and right heart morphology and function and the absence of valvular disease. The study was approved by the local ethic committee. Written informed consent was obtained from all the subjects.

Methodological design

The methodological design is presented in figure 1. A preliminary incremental test, including a 5-minute warm-up period at 50 W followed by increments of 10 W every 1-minute stages, was performed to determine the individual mechanical power output required to achieve a heart rate (HR) of 125 bpm. This target HR was chosen to ensure sufficient temporal resolution as well as good quality imaging and speckle tracking for strains and twist analysis. All subjects then performed five submaximal rectangular (i.e. constant work-load) exercises on a dedicated semi-supine cycling ergometer (E-Bike, GE Healthcare, Horten, Norway) with a constant pedaling

rate of 70 rpm in order to achieve the same HR during all echocardiographic acquisitions which were performed in a random order. Care was taken to perform the five tests in similar conditions, i.e. with the same inclination and position of the subject, the same echograph with the same preset and the same operator, same time of day, at least three hours after a meal, and in absence of physical activity during the prior 24 hours. HR was monitored continuously.

Echocardiographic acquisitions

Cine-loops were acquired with a Vivid Q echograph (GE healthcare, Horten, Norway) and a 3.5-MHz sector scanning electronic transducer. Cine-loops were recorded every 15 seconds during the first minute and then every 30 seconds up until the end of the test. To average data on 3 to 5 cardiac cycles, we recorded 4 seconds of cine-loops (e.g. the evaluation at 15 seconds was obtained between 13 and 17 seconds). The five echocardiographic acquisitions included: 1) a continuous Doppler evaluation using a Pedof probe from the supra-sternal notch for HR and SV evaluations, 2) a transmitral Doppler inflow from an apical 4-chamber view for peak E and peak A evaluations, 3) cine-loops from an apical 4-chamber view for LV volumes and longitudinal strain and strain rate analysis and 4) and 5) cine loops from the parasternal short axis views at the basal and apical levels respectively for LV circumferential strains and strain rates, and rotations and rotational rates analysis. Images were obtained at a rate of 80 to 90 frames per second. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve and that the apical plane was acquired with the probe in a caudal position to improve LV apical rotation measurements (vanDalen et al. 2008). Cineloops were acquired triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent offline analysis with dedicated software (EchoPac PC, BT113).

2D-strain analysis: STE analyses were conducted as previously described (Maufrais et al. 2014; Notomi et al. 2005). After tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line, the regional width of the region of interest, or both until a better tracking score could be obtained. Text files generated by the EchoPac software were then processed with a specific toolbox (Scilab 4.1) which automatically averaged data from 3 to 5 cardiac cycles and detected peak strain events. The time sequence was automatically normalized to the percentage of systolic duration (i.e, aortic valve closure representing 100% of systole) in order to compare subjects with different HR. LV end-systolic and end-diastolic volumes were automatically assessed using the coordinates of mid-wall points. End-diastolic wall thickness and instantaneous transversal strain were used to calculate coordinates of endocardial points from an apical 4-chamber view and then LV volumes were obtained by the monoplane Simpson method.

2D-strain derived parameters

LV longitudinal strain (LS), circumferential strain (CS), longitudinal systolic strain rate (LSr_{syst}) and circumferential systolic strain rate (CSr_{syst}) were used as relatively load independent indexes of intrinsic myocardial contractility (Ferferieva et al. 2012). Longitudinal diastolic strain rate (LSr_{diast}) was used as index of intrinsic relaxation (Wang et al. 2007). The global strain imaging diastolic index (SIDI), derived from the longitudinal strain pattern during the cardiac cycle, was used as a sensitive index of LV filling pressure (Chiang et al. 2014). LV twist and untwist were calculated as the instantaneous difference between LV apical and basal rotations.

Statistical analysis

All values are expressed as mean \pm SD. The statistical analysis was performed using Statview 5.0 and Stata software (v12, Stata-Corp, Texas, USA). For each cardiac variable, normality of distribution was checked and a repeated-measures ANOVA was used with post-hoc least significant difference Fisher's tests, when appropriate. The independent associations between the kinetics of SIDI, LSr_{diast} , untwisting rate with the kinetics SV and transmitral peak filling rate were assessed using a multivariable generalized estimating equations (GEE) model that controlled for each occurrence (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 and 240 seconds) while accounting for multiple correlations between the repeated measures. Statistical significance for all analyses was assumed at $P < 0.05$.

RESULTS

Anthropometric and arterial pressures data.

The mean age of the subjects was 23 ± 5 years. Mean body mass, height and body mass index were respectively of 71 ± 8 kg, 179 ± 05 cm and 22 ± 2 kg.m⁻². Resting systolic and diastolic arterial pressures were respectively 117 ± 10 and 76 ± 8 mmHg. Intra-subject variability of HR between the 5 rectangular tests was very low, between 3% and 5%.

Cardiac kinetics data

Kinetics of SV, HR and LV volumes are presented in figure 2A. HR increased during the first minute of exercise and reached its steady state at 150 seconds (123 ± 10 bpm). As expected, SV increased rapidly from 104 ± 15 mL to 125 ± 21 mL during the first 45 seconds of exercise and

then remained constant. The increase of SV resulted from both an increase of LV end-diastolic volume up until 90 seconds and a concomitant decrease in LV end-systolic volume during the first 30 seconds.

Kinetics of peak E, SIDI and diastolic longitudinal strain rates are presented in figure 2B. Peak E increased mainly during the first minute of exercise from 71 ± 15 to 110 ± 17 cm.s^{-1} and then continued to progressively increase up until the end of the test to reach 122 ± 24 cm.s^{-1} . SIDI decreased drastically during the first 15 seconds, highlighting an increase of LV filling pressures, and then remained constant up until the end of exercise. Diastolic longitudinal strain rates increased during the first minute (from 1.5 ± 0.3 to 2.6 ± 0.4 s^{-1}) and then remained stable. Systolic longitudinal and circumferential strains (figure 2C) increased rapidly up until 60 seconds ($-22 \pm 3\%$) and 45 seconds ($-25 \pm 4\%$), respectively, and then remained stable.

Kinetics of LV twist and untwist parameters are presented in figure 3. Twist increased from rest to 45 seconds (from 9 ± 4 to 16 ± 5 degrees) due to an increase of both apical and basal rotations, and then plateaued. LV untwisting rate significantly increased from rest up to 120 seconds. The ratio untwisting rate/twist significantly increased to more negative values at the onset of exercise and then plateaued. Torsion–radial displacement loops exhibited a linear relation between twist and radial displacement. The relation was biphasic in diastole with early LV untwist and then radial expansion. This specific shape, similar at rest, 60 and 240 seconds indicated that this mechanism is maintained during the transition from rest to exercise, although HR increased rapidly. Peak untwisting rate increased from rest to 120 seconds (-78 ± 32 to -186 ± 58 deg.s^{-1}) and remained stable up until the end of exercise.

Multivariable generalized estimating equations (GEE) analysis

Association of SV with LV functional and mechanical parameters are presented in table 1. During the first minute, only transmitral peak E was significantly associated with SV. There was a tendency for LS but p values did not reach statistical significance. None of the systolic parameters was associated with SV beyond the first 60 seconds.

Associations of peak E with other diastolic parameters are presented in table 2. During the first minute, LSr_{diast} , an index of LV relaxation, but also basal CSr_{diast} and diastolic basal rotational rate were associated with peak E. The association between SIDI, an index of LV filling pressure, and peak E did not reach statistical significance ($p=0.08$). Beyond 60 seconds, the only parameters associations with the increase of peak E were untwisting rate and LV peak apical rotational rate.

DISCUSSION

Based on STE analysis with high temporal resolution, this study shows how the interplay of systolic and diastolic strains and strain rates addresses the challenge of SV adaptation at the onset of exercise: (1) the rapid increase of SV during the first minute of exercise is mainly dependent on peak E which is related predominantly to LV relaxation, also contributing to LV untwisting, while venous return takes place only during the first seconds; (2) after the first minute, diastolic filling is driven mainly by LV untwisting via twist-untwist coupling, while systolic and diastolic strains and strain rates have reached a plateau.

The first challenge: SV increase during the first minute of exercise

The most crucial adaptations of myocardial function are observed during the first minute of exercise when SV needs to increase despite an abrupt increase of HR. Systolic longitudinal and

circumferential strains and LV twist, driven by apical and basal rotations, increased during the first minute of exercise, contributing to the reduction of LV end-systolic volume. However, multivariable analysis showed that SV increase at the onset of exercise was mainly related to early diastolic filling (i.e. peak E). Systolic strain parameters showed no significant correlation with SV except a tendency for longitudinal strain.

What is the main determining factor of LV filling at the very beginning of exercise represents an important issue of the present study. Controversial data have been reported in the literature, whether to the increase of peak E relies mainly on a decrease of LV intraventricular pressures or on the increase of venous return and of left atrial pressures (Higginbotham et al. 1986; Cheng, Igarashi, et Little 1992). Using SIDI derived from STE as a sensitive index of rapid changes of LV filling pressures (Chiang et al. 2014), we observed that LV filling pressures abruptly increased during the first 15 seconds of exercise and then plateaued up until the end of the test. This increase is considered to be the consequence of a rapid increase of venous return initiated by muscular contractions with a rapid increase of systemic vascular conductance (Lador et al. 2006; Nobrega, Williamson, et Mitchell 1995). It results in an increase in left atrial filling and thus in the atrio-ventricular pressure gradient, favoring LV early filling. However, as filling pressures increased only during the first seconds of exercise, the progressive increase in peak E and in LV end-diastolic volume must have resulted mainly from a decrease in intraventricular diastolic pressure. The reduction in LV pressure is induced by myocardial relaxation which starts during the isovolumic relaxation phase and continues during the filling phase. LV relaxation and untwist build up an intraventricular pressure gradient facilitating the inflow of blood towards the apex (Ishida et al. 1986; Notomi et al. 2006). The present study showed an important increase of diastolic longitudinal, circumferential basal and basal rotational strain rates at the onset of exercise. These parameters, which are considered to be relatively load independent indices of LV relaxation (12), were correlated to peak E during the first minute of

exercise. Longitudinal diastolic strain rate, which had the strongest correlation with peak E, plateaued at 60 seconds.

LV untwisting rate increased significantly but was not associated with peak E during the first minute of exercise. Untwist is a consequence of both an active relaxation of the myocardium and the release of the energy stored in compressed titin and elastic components of the interstitium during systolic twist (Ashikaga et al. 2004; LeWinter et Granzier 2010). The increase of the untwisting rate/twist ratio (to more negative values) during the first minute of exercise indicates that untwist was relatively more important than systolic twist. LV untwist at the onset of exercise thus seems to be predominantly improved by active relaxation rather than by elastic energy storage via systolic twist.

Figure 4 summarizes LV mechanics implied during the first minute of exercise which is characterized by an important increase of peak E and SV despite the abrupt reduction of the filling interval. The force frequency relationship and improved contractility contribute to the reduction of end-systolic volume and thus the increase of SV. However, the main factor for SV increase is peak E which determines the increase in LV end-diastolic volume and which depends on: (1) increased venous return through activation of the peripheral pump during the first seconds of exercise, leading to an increase in the atrio-ventricular pressure gradient; (2) on improved LV relaxation which is the main factor for LV filling, contributing to the atrio-ventricular pressure gradient and building up an intraventricular pressure gradient leading to the suction of blood towards the apex. During this first relaxation-dependent phase, the increase of the untwisting rate/twist ratio indicates that LV untwist mainly depends on LV relaxation rather than on LV twist-untwist coupling. Systole and diastole are coupled during this phase via the Franck Starling mechanism.

The second challenge: SV maintenance after the first minute of exercise

Beyond the first 60 seconds, SV and systolic parameters including longitudinal and circumferential strains, twist and end-diastolic volume plateaued, while HR continued to increase. The increase in peak E and in end-diastolic volume up to 240 and to 90 seconds, respectively, must thus be due to improved diastolic properties. Longitudinal diastolic strain rate also plateaued at 60 seconds indicating no further improvement of LV relaxation. The only diastolic parameter correlated to peak E between 60 and 240 seconds of exercise was LV untwisting rate, driven mainly by apical rotational rate. The untwisting rate/twist ratio plateaued at 90 seconds after the onset of exercise and remained stable up to 240 seconds, indicating that untwist and twist were coupled during this steady state phase.

Figure 4 summarizes the involved mechanisms from 60-240 seconds after the onset of exercise. While HR further increased, the second challenge of SV maintenance was achieved mainly by LV untwisting while other diastolic strain rates and systolic strains plateaued. During this phase LV untwisting rate/twist ratio reached a steady state, indicating systolic-diastolic coupling via twist-untwist mechanics.

Timing of mechanical events during the first minutes of exercise

Twist–radial displacement loops showed a linear relation between twist and radial displacement in systole, whereas this relation was biphasic in diastole, with early and important LV untwisting preceding LV expansion. Interestingly, the twist–radial displacement loops kept the same shape throughout the transition from rest to exercise, with a time to peak untwisting rate that remained constant, close to 120% of systolic duration. Thus, despite a rapid increase of HR

and LV filling pressures at onset of exercise, LV untwisting adapted well and still occurred very early in diastole, before LV expansion.

Study limitations

The study population was relatively small and only men were included. To assess the kinetics of cardiac function with very high temporal resolution, echocardiographic recordings were obtained during different exercise tests. However, HR was continuously monitored to assure that subjects exercised in similar conditions. The constant-load exercises were carried out at moderate intensity to favor a good quality of echocardiographic recording and could not be extrapolated to exercise of high intensity.

Summary Box The results of this study give new insights into LV kinetics with very high temporal resolution at the onset of exercise. Based on STE analysis, we showed how the complex interplay of systolic and diastolic strains and strain rates addresses the challenge of SV adjustment. While the increase in contractility contributes to the reduction in LV end-systolic volume, the main factor of SV increase is diastolic filling and the increase in end-diastolic volume. During the first minute after the onset of exercise, the rapid increase of peak E is principally related to LV relaxation, also contributing to LV untwist, while increased venous return only takes place during the first seconds. After the first minute, the only factor related to peak E is LV untwisting, while other systolic and diastolic strains and strain rates have reached a plateau. LV untwisting thus shows the most continuous increase contributing to SV adaptation, driven first by LV relaxation and in a second time by twist-untwist coupling.

REFERENCES

- 1 Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;**26**:1116–21.
- 2 Poole DC, Jones AM. Oxygen uptake kinetics. *Compr Physiol* 2012;**2**:933–96. doi:10.1002/cphy.c100072
- 3 Kemps HM, Schep G, Zonderland ML, *et al.* Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited by oxygen delivery or oxygen utilization? *Int J Cardiol* 2010;**142**:138–44. doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.088
- 4 Hickson RC, Bomze HA, Hollozy JO. Faster adjustment of O₂ uptake to the energy requirement of exercise in the trained state. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;**44**:877–81.
- 5 Doucende G, Schuster I, Rupp T, *et al.* Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects: the key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:586–94. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.943522
- 6 Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, *et al.* Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006;**113**:2524–33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596502
- 7 Burns AT, La Gerche A, Prior DL, *et al.* Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:709–16. doi:10.1016/j.jcmg.2009.01.015
- 8 Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, *et al.* Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;**294**:H505–513. doi:10.1152/ajpheart.00975.2007
- 9 Maufrais C, Schuster I, Doucende G, *et al.* Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014;**27**:1208–15. doi:10.1016/j.echo.2014.07.007

- 10 Stöhr EJ, González-Alonso J, Shave R. Left ventricular mechanical limitations to stroke volume in healthy humans during incremental exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;**301**:H478-487. doi:10.1152/ajpheart.00314.2011
- 11 vanDalen BM, Vletter WB, Soliman OII, *et al.* Importance of Transducer Position in the Assessment of Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008;**21**:895–8. doi:10.1016/j.echo.2008.02.001
- 12 Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, *et al.* Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:2034–41. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.082
- 13 Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, *et al.* The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;**302**:H188-195. doi:10.1152/ajpheart.00429.2011
- 14 Wang J, Khoury DS, Thohan V, *et al.* Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation* 2007;**115**:1376–83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662882
- 15 Chiang S-J, Daimon M, Ishii K, *et al.* Assessment of elevation of and rapid change in left ventricular filling pressure using a novel global strain imaging diastolic index. *Circ J* 2014;**78**:419–27.
- 16 Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, *et al.* Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986;**58**:281–91.
- 17 Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res* 1992;**70**:9–19.
- 18 Lador F, Azabji Kenfack M, Moia C, *et al.* Simultaneous determination of the kinetics of cardiac output, systemic O₂ delivery, and lung O₂ uptake at exercise onset in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;**290**:R1071-1079. doi:10.1152/ajpregu.00366.2005
- 19 Nobrega AC, Williamson JW, Mitchell JH. Left ventricular volumes and hemodynamic responses at onset of dynamic exercise with reduced venous return. *Journal of Applied Physiology* 1995;**79**:1405–10.
- 20 Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, *et al.* Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;**74**:187–96. doi:10.1161/01.CIR.74.1.187

- 21 Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, *et al.* Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;**286**:H640-647. doi:10.1152/ajpheart.00575.2003
- 22 LeWinter MM, Granzier H. Cardiac titin: a multifunctional giant. *Circulation* 2010;**121**:2137–45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171

FIGURES LEGEND

Figure 1. Description of the echocardiographic protocol. **A.** Periods of cardiac recordings during the constant-load exercise. **B.** Details of the cardiac evaluations performed during the five constant-load exercise.

Figure 2. A: Kinetics of LV hemodynamic parameters. HR: Heart rate, SV: stroke volume, LV-EDV and LV-ESV: left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, respectively. **B:** Kinetics of parameters of LV diastolic function. E: peak transmitral filling rate, SIDI: strain imaging diastolic index, LSr_{diast}: LV diastolic longitudinal strain rate. **C:** Kinetics of LV strains and strain rates. (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$)

Figure 3. A: Kinetics of LV apical, basal rotations and twist. **B:** Kinetics of untwisting rate and untwist/twist ratio. **C:** Twisting, untwisting rate (at left) and twist – radial displacement loops (at right) during the cardiac cycle at rest, 60s and 240s. (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$)

Figure 4. Overview of the underlying mechanisms explaining SV adaptation and their successive involvement during the transition from rest to exercise.

Figure 1

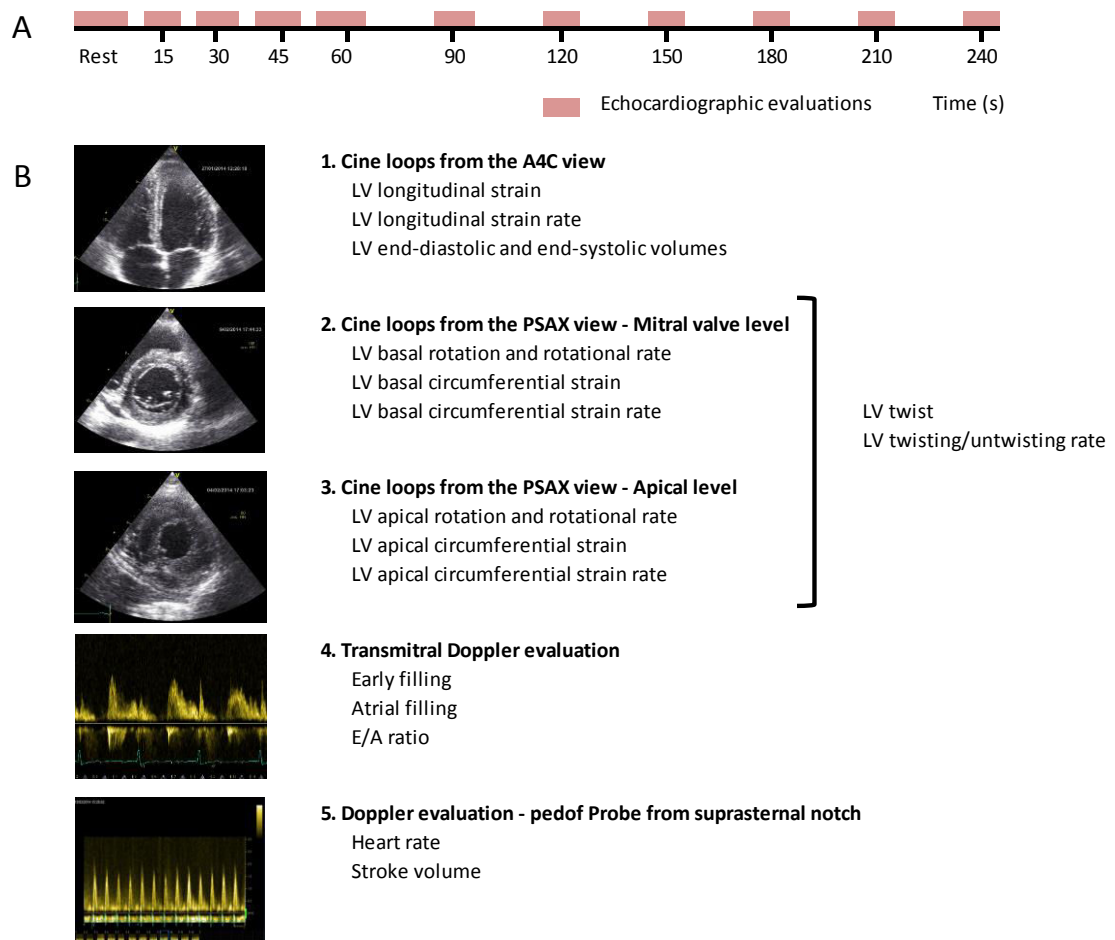


Figure 2

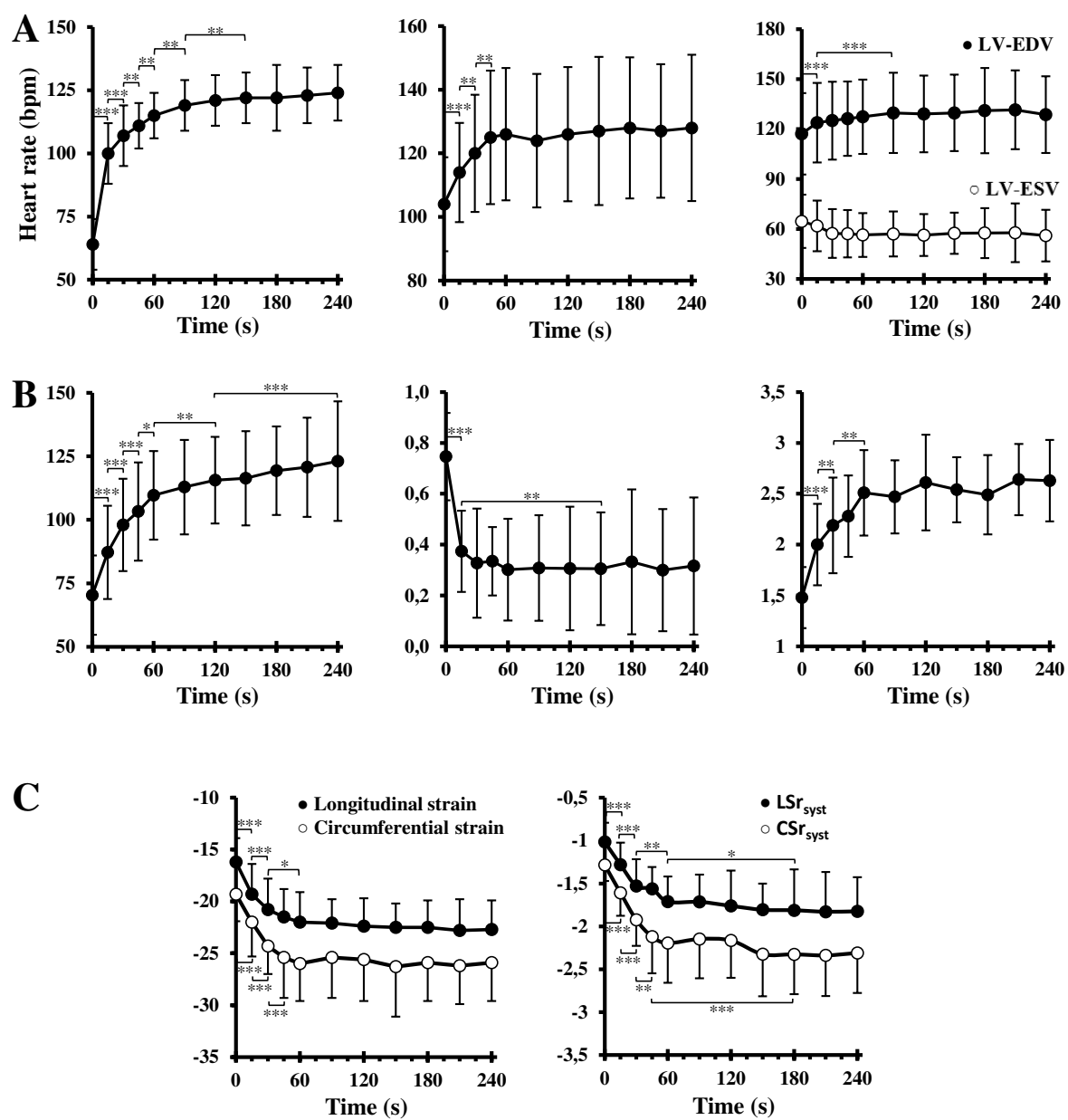


Figure 3

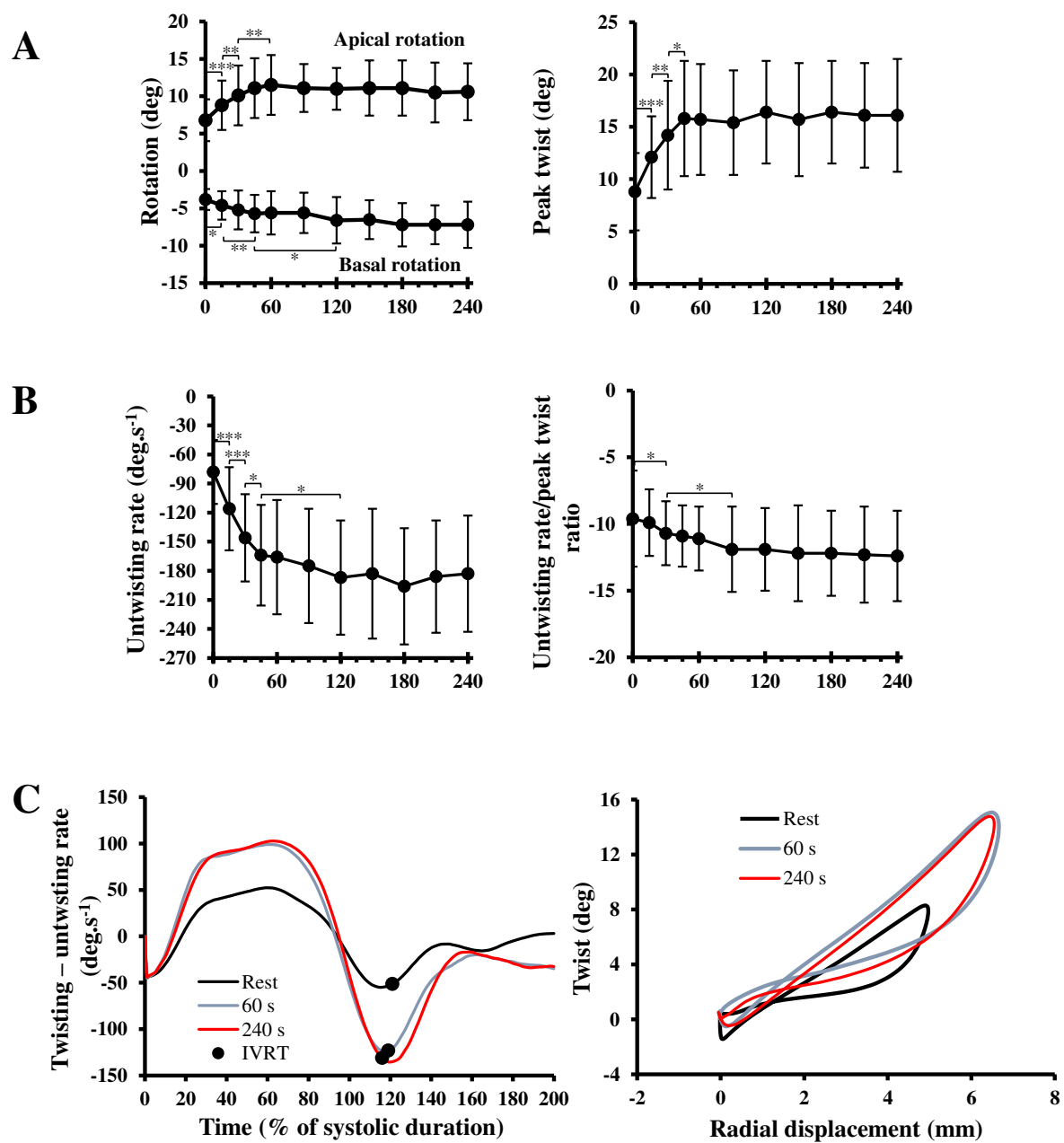


Figure 4

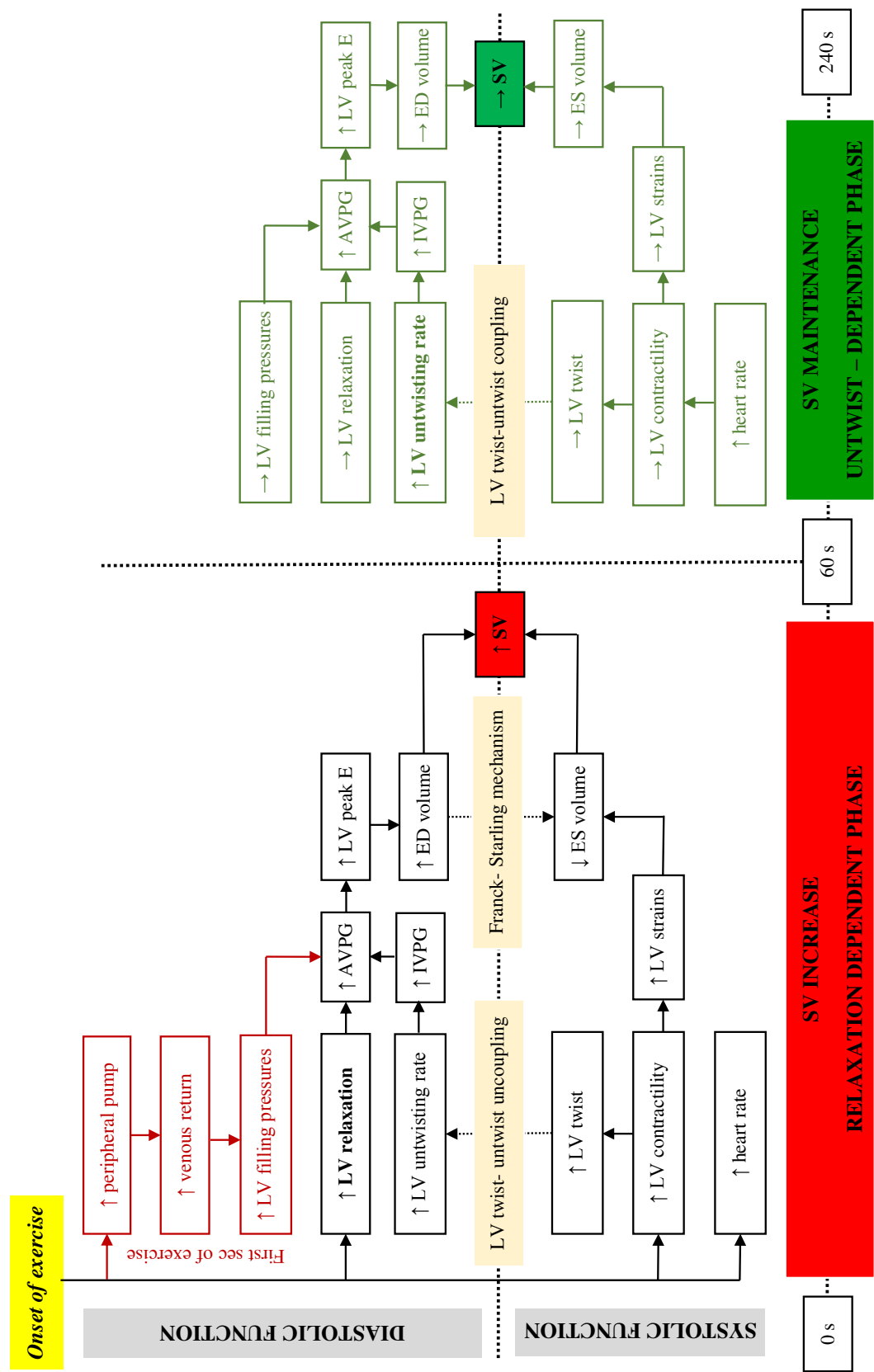


Table 1: Association of stroke volume with LV mechanics variables in the first 60s and between 60s and 240s: Generalized estimating equations multivariable analyses

Variables	Rest to 60 sec			60 to 240 sec		
	Coefficient	[95% CI]	P-value	Coefficient	[95% CI]	P-value
E	0,27	(0,13; 0,42)	0,000	0,02	(-0,07 ; 0,11)	0,64
LS	-0,84	(-1,8 ; 0,092)	0,070	-0,17	(-0,9 ; 0,58)	0,66
SC	-0,4	(-1,6 ; 0,81)	0,517	0,05	(-0,68 ; 0,79)	0,89
LSrsyst	-0,35	(-11 ; 10)	0,900	-4,7	(-11 ; 1,5)	0,14
CSrsyst	-2,3	(-12 ; 7,5)	0,640	-2,2	(-8,6 ; 4,1)	0,5
Twist	0,36	(-0,33 ; 1)	0,300	0,3	(-0,07 ; 0,67)	0,12
ESV	0,19	(-0,18 ; 0,57)	0,300	-0,06	(-0,28 ; 0,16)	0,6
EDV	-0,04	(-0,3 ; 0,2)	0,750	0,06	(-0,097 ; 0,21)	0,46

Table 2: Association of transmitral filling rate with LV mechanics variables in the first 60s and between 60s and 240s: Generalized estimating equations multivariable analyses

Variables	Rest to 60 sec			60 to 240 sec		
	Coefficient (95% CI)		P-value	Coefficient (95% CI)		P-value
SIDI	-20,4	(-21,8 ; 1,4)	0,084	-7,1	(-17,3 ; 10,2)	0,614
LSr _{diast}	12,6	(6,4 ; 18,8)	0,000	2,4	(-3,6 ; 8,4)	0,429
CSr _{diast base}	6,8	(1,7 ; 12)	0,009	-0,45	(-1,9 ; 1)	0,554
CSr _{diast apex}	2,15	(-1,5 ; 5,8)	0,259	1,8	(-1 ; 4,6)	0,205
Untwisting rate	0,02	(-0,7 ; 0,75)	0,982	-0,07	(-0,13 ; -0,017)	0,011
Basal rotational rate	0,12	(0,007 ; 0,23)	0,038	-0,03	(-0,13 ; 0,07)	0,559
Apical rotational rate	0,02	(-0,10 ; 0,13)	0,815	-0,09	(-0,17 ; -0,007)	0,033

The key role of left ventricular untwisting during the rapid cardiac adaptation of endurance
trained athletes at onset of exercise

IZEM Omar¹, MAUFRAIS Claire¹, OBERT Philippe¹, RUPP Thomas², SCHUSTER Iris³,
NOTTIN Stéphane¹

¹ Avignon University, LAPEC EA4278, F-84000, Avignon, France

² LIBM, Inter-university Laboratory of Human Movement Science, University Savoie Mont
Blanc, Chambéry, France

³ EA 2992, Faculty of Medicine, Montpellier University and Nîmes University Hospital
Center, Nîmes, France

Correspondence and request for reprints:

NOTTIN Stéphane

EA 4278, Laboratoire de Pharm-écologie cardiovasculaire

33, Rue Louis Pasteur

84000 Avignon

France

Tel. +334 901 629 31 / Fax: +334 901 629 01

E-mail: omizem@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVES. In endurance-trained subjects, VO_2 kinetic during the transition from rest to exercise is faster than in sedentary subjects partly due to a faster cardiac adaptation. However, data regarding cardiac adaptation during the transition from rest to exercise in athletes are limited to heart rate (HR), stroke volume (SV) and cardiac output (Q). In this context, we aimed to describe cardiac kinetics including left ventricular (LV) strains and twist/untwist of endurance trained cyclists compared to sedentary counterparts.

METHODS. Twenty young male cyclists (18 – 25 years) and 23 age-matched sedentary control performed five similar constant work-load exercises on a cyclo-ergometer (target heart rate: 130 bpm), in order to follow kinetics of diastolic and systolic myocardial strains by speckle-tracking echocardiography with high temporal resolution. Cardiac function was assessed every 15 seconds during the first minute and then every 30 seconds up until 240 seconds.

RESULTS. SV increased during the first 30-45s, but with a higher response in cyclists (31% vs 24%). Systolic parameters were similar in both groups whereas peak filling velocity and peak filling rate adapted faster and higher in cyclists. LV filling pressure was lower in cyclists and relaxation higher, but at the basal level only. Whereas kinetics of apical rotation was strictly similar between groups, basal rotation adapted faster and higher in cyclists. Despite similar kinetics of LV twist, an important result was that peak untwisting rate adapted faster and higher in cyclists.

CONCLUSION. This study gives new mechanical insights into the key role of left ventricular untwisting during the rapid cardiac adaptation of endurance trained athletes at onset of exercise.

KEYWORDS. Endurance-trained athletes, exercise, 2D-strain echocardiography, left ventricular strain kinetics, left ventricular untwisting

INTRODUCTION

It is well-known that endurance training increases the maximal oxygen uptake (Powers, Dodd, et Beadle 1985; Hickson, Bomze, et Hollozy 1978; Ekblom 1968). Among the numerous physiologic adaptations, increase in maximal cardiac output is pivotal (ASTRAND et al. 1964; Ekblom 1968). This increase in maximal cardiac output depends mainly on the increase in stroke volume that results from alteration in cardiac morphology and function observed in the “athlete’s heart” (A Pelliccia et al. 1991).

One another important adaptation of endurance trained athletes is the capability to rapidly adapt to sudden changes in work output. Indeed, when the energetic demand increases abruptly, the oxygen (O_2) transport system has to respond to deliver increased amounts of O_2 to the respiring mitochondria (see for review Poole et al., 2011). In athletes, the VO_2 kinetics are faster, as evidenced by their lower time constant (i.e. the time corresponding to achieve 63% of the maximal response) (Hickson, Bomze, et Hollozy 1978; Powers, Dodd, et Beadle 1985). Faster VO_2 kinetics mandates a smaller O_2 deficit, less substrate-level phosphorylation and thus higher exercise tolerance (Rossiter 2011).

During the first instant of exercise, in order to supply the O_2 necessary to the exercised muscles, cardiac output increases, consequently to an immediate increase in heart rate (HR) and a progressive increase in stroke volume (SV). The abrupt cardiac adaptation results from an interplay between numerous factors that improve diastolic and systolic functions. However, due to the inability to evaluate these factors non-invasively with a high temporal resolution, data concerning underlying mechanisms of faster cardiac adaptation in athletes are scarce. Recently, using an original approach based on the use of Doppler and 2D-strain echocardiography during a repetition of similar constant-load exercises, we described how the left ventricular (LV) strains and twist/untwist (an important underlying mechanism of diastolic function) kinetics

addresses the challenge of stroke volume adaptation at the onset of exercise in healthy sedentary young subjects. We observed that early filling was a major determinant of SV during the first minute, related to venous return at the very beginning of exercise and LV relaxation and untwisting during the first minute. After the first minute, SV maintenance was achieved by an increase of LV untwisting while other systolic and diastolic parameters plateaued.

How endurance training could optimize these adaptations observed at onset of exercise remains unknown. In this context, we aimed to describe cardiac kinetics of endurance trained cyclists compared to sedentary counterparts. Based on our results observed in our previous investigation in sedentary subjects, we focused on LV diastolic function and its underlying mechanisms, i.e. LV filling pressure, relaxation and untwist. We hypothesized that LV diastolic function and their underlying mechanisms were pivotal in the faster cardiac adaptations of trained subjects.

METHODS

Study population

We evaluated 20 young male cyclists (18 – 25 years) and 23 age-matched sedentary control. The cyclists had been training at least 10 hours per week for at least 8 years whereas none of the sedentary young men reported regular training habits. All were non-smokers with no history of diabetes, hypertension or cardiovascular disease. They had a normal clinical examination and were all in sinus rhythm. Screening echocardiography showed normal left and right heart morphology and function and the absence of valvular disease. The study was approved by the local ethic committee. Written informed consent was obtained from all the subjects.

Methodological design

A preliminary incremental test, including a 5-minute warm-up period at 50 W followed by increments of 10 W every 1-minute stages, was performed on a dedicated semi-supine cycling ergometer (E-Bike, GE Healthcare, Horten, Norway) to determine the individual mechanical power output required to achieve a heart rate (HR) of 125 bpm. This target HR was chosen to ensure sufficient temporal resolution as well as good quality imaging and speckle tracking for strains and twist analysis. All subjects then performed six submaximal rectangular (i.e. constant work-load) exercises on the same dedicated ergometer with a constant pedaling rate of 70 rpm at the mechanical power output determined during the preliminary test. Care was taken to perform the six tests in similar conditions, i.e. with the same inclination and position of the subject, the same echograph with the same preset and the same operator, same time of day, at least three hours after a meal, and in absence of physical activity during the prior 24 hours. HR was monitored continuously.

Echocardiographic acquisitions and VO₂ measurement

Kinetic of VO₂ was assessed following a cycle-to-cycle mode (Ergocard, Medisoftware, Sorinnes, Belgium). Cine-loops were acquired with a Vivid Q echograph (GE healthcare, Horten, Norway) and a 3.5-MHz sector scanning electronic transducer. Cine-loops were recorded every 15 seconds during the first minute and then every 30 seconds up until the end of the test. To

average data on 3 to 5 cardiac cycles, we recorded 4 seconds of cine-loops (e.g. the evaluation at 15 seconds was obtained between 13 and 17 seconds). The echocardiographic acquisitions performed during the five-constant load exercises included: 1) a continuous Doppler evaluation using a Pedof probe from the supra-sternal notch for HR and SV evaluations, 2) a transmitral Doppler inflow from an apical 4-chamber view for peak E and peak A evaluations, 3) cine-loops from an apical 4-chamber view for LV volumes and longitudinal strain (LS) and strain rate analysis and 4) and 5) cine loops from the parasternal short axis views at the basal and apical levels respectively for LV circumferential strains (CS) and strain rates, and rotations and rotational rates analysis. Images were obtained at a rate of 80 to 90 frames per second. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve and that the apical plane was acquired with the probe in a caudal position to improve LV apical rotation measurements (vanDalen et al. 2008). Cineloops were acquired triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent offline analysis with dedicated software (EchoPac PC, BT113).

2D-strain analysis

STE analyses were conducted as previously described (Maufrais et al. 2014; Notomi et al. 2005). After tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line, the regional width of the region of interest, or both until a better tracking score could be obtained. Text files generated by the EchoPac software were then processed with a specific toolbox (Scilab 4.1) which automatically averaged data from 3 to 5 cardiac cycles and detected peak strain events. The time sequence was automatically normalized to the percentage of systolic duration (i.e, aortic

valve closure representing 100% of systole) in order to compare subjects with different HR. LV end-systolic and end-diastolic volumes were automatically assessed using the coordinates of mid-wall points. End-diastolic wall thickness and instantaneous transversal strain were used to calculate coordinates of endocardial points from an apical 4-chamber view and then LV volumes were obtained by the monoplane Simpson method. Instantaneous filling rate was calculated from the frame-by-frame changes in LV volume divided by the time between each frame. Peak filling rate (PFR, mL.s⁻¹) was then determined as the maximal instantaneous filling rate.

2D-strain derived parameters

LS, CS were used as relatively load-independent indexes of intrinsic myocardial contractility (Ferferieva et al. 2012). Longitudinal and circumferential diastolic strain rates (LSr_{diast} and CSr_{diast}, respectively) used as indexes of myocardial relaxation (Wang et al. 2007). The global strain imaging diastolic index (SIDI), derived from the longitudinal strain pattern during the cardiac cycle, was used as a sensitive index of LV filling pressure (Chiang et al. 2014). LV twist was calculated as the instantaneous difference between LV apical and basal rotations. We used LV peak and time-to-peak untwisting rate to describe LV untwisting mechanics.

Statistical analysis

All values are expressed as mean ± SD. The statistical analysis was performed using Statview 5.0 and Stata software (v12, Stata-Corp, Texas, USA). For each cardiac variable, normality of distribution was checked and a repeated-measures ANOVA was used with post-hoc least

significant difference Fisher's tests, when appropriate. Statistical significance for all analyses was assumed at $P<0.05$.

RESULTS

Anthropometric data.

There were no differences in age (24.7 ± 4.6 vs 22.4 ± 4.8 yr old), body height (176 ± 5 vs 178 ± 7 cm) and body mass (69 ± 8 vs 68 ± 7 kg) between controls and cyclists, respectively.

Resting supine echocardiography

Trained cyclists exhibited a marked LV hypertrophy on account of increased wall thickness and indexed LV mass (Table1). Haemodynamic parameters of LV global diastolic and systolic functions are presented in Table 1. Cyclists had a higher SV and Q whereas they had a lower HR than controls. There was no difference in fractional ejection and indexed CO ($p=0.09$) between the two groups. Cyclists had a similar peak E ($p=0.08$) and peak A resulting in higher E/A ratio in the former.

Pedaling power, cardiac and VO_2 kinetics data

Kinetics of VO_2 , Q, SV and HR are presented in figure 1. Importantly, during the repeated constant workload exercise, intra-subject variability of HR between the 5 rectangular tests was very low, between 3% and 5%. Cyclists exercised at a higher power output than controls (152 ± 25 vs 102 ± 24 W, $P<0.0001$). VO_2 increased faster in cyclists since VO_2 plateaued at 120s

vs 210s in athletes and controls, respectively. Moreover, increase in VO_2 was higher in cyclists (2.6 ± 0.6 vs 1.6 ± 0.3 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ at 240s, $P < 0.0001$). In both groups, SV increased mainly during the first 30-45s and then plateaued. At 240s the response of the SV, expressed in percentage from the resting values, reached 31% in cyclist and 24% in controls and achieved 137 ± 22 vs 110 ± 21 ($P < 0.001$). Concomitantly, HR increased faster in cyclists since HR reached its steady-state at 90s compared to 150s in controls. Consequently, Q increased also faster in cyclists and reached its steady state at 150s compared to 180s in controls, and achieved 18.3 ± 2.6 vs 14.7 ± 2.9 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ at 240s ($P < 0.0001$).

Kinetics of the parameters of LV systolic function are represented in figure 2A. EF increased at the beginning of exercise and then plateaued at 60s in cyclists and 90s in controls, but values were strictly similar between groups. LS and CS followed the same pattern between groups, with similar values from rest to 240s between groups.

Kinetics of the parameters of LV global diastolic function are represented in figure 2B. Contrary to systolic function, diastolic function adapted differently in cyclists compared to controls. Peak E were similar between groups at rest but increased faster since it reached its steady-state at 60s in cyclists and 210s in controls. PFR was higher in cyclists and increased until 240s compared to 180s in controls. Interestingly differences subsisted in the first minute when PFR was normalized to EDV, indicating that in the first minute increase in PFR did not depend only on the increase in EDV in cyclists.

Kinetics of indexes of LV relaxation and LV filling pressures are presented in figure 3. LV $\text{LSr}_{\text{diast}}$ adapted similarly between groups. Similar result was observed on $\text{CSr}_{\text{diast}}$ recorded at the apical level. However, kinetics of basal $\text{CSr}_{\text{diast}}$ were different between groups. Indeed, whereas no differences were observed at rest, basal $\text{CSr}_{\text{diast}}$ increased faster and higher in cyclists. It reached its steady-state at 90s and 240s in cyclists and controls, respectively, and at 240s, values achieved 3.4 ± 0.6 vs 2.9 ± 0.7 ($P < 0.05$). SIDI was higher in cyclists from rest to the

end of exercise but followed the same evolution than controls: it decreased drastically during the first 15s, highlighting an increase of LV filling pressures, and then remained constant until the end of exercise.

Kinetics of parameters of twist/untwist mechanics are presented in figure 4. Whereas kinetics apical rotation was strictly similar between groups, basal rotation exhibited different pattern between groups. In cyclists, it adapted faster and higher, since it plateaued at 90s and 180s in cyclists and controls, and values reached -8.7 ± 3.2 and -6.8 ± 2.6 , respectively ($P < 0.05$). Surprisingly, despite differences observed on basal rotations, kinetics and values of twist were strictly similar between groups. This could be due to differences in time-to-peak between groups. Indeed, whereas time-to-peak basal rotation were strictly similar between groups, it differed significantly at the apex. From rest to 240s, apical rotation occurred earlier in cyclists compared to controls (for example at rest: 71 ± 17 vs $86 \pm 20\%$ of systolic duration in cyclists and controls, respectively, $P < 0.001$). Finally, despite similar kinetics of LV twist, an important result was that peak untwisting rate adapted faster and higher in cyclists. It reached its steady-state at 90s and 120s in cyclists and controls, respectively, and at 240s, values achieved -228 ± 52 vs $-180 \pm 57 \text{ deg.s}^{-1}$ ($P < 0.001$).

DISCUSSION

As expected, our cyclists exhibited faster and higher responses of VO_2 during the transition from rest to submaximal exercise. These adaptations were concomitant with faster and higher response of Q. The strength of our study was to use Doppler and 2D-strain analysis with high temporal resolution (i.e. 15 to 30 sec) to get insight into the underlying mechanisms responsible for these adaptations. We observed that 1) faster and higher response of Q at onset of exercise was due to faster kinetics of HR and higher response of SV and 2) the higher response of the

SV was mainly explain by a faster and higher response of the diastolic function improvements of LV regional relaxation at the basal level and of LV untwisting in early diastole. However, kinetics of parameters of systolic function were unchanged in cyclists.

Rapid cardiac adaptation at onset of exercise in cyclists: the key role of diastolic function

Because exercise-induced tachycardia results in a shortened duration of diastole (Doucende et al. 2010), diastolic function must be improved in order for left ventricular filling to match increased Q. It has been well-described that the physiologic hypertrophy that occurs in endurance-trained subjects was associated with improved diastolic filling during effort (Libonati 1999; Levy et al. 1993; Gledhill, Cox, et Jamnik 1994; Di Bello et al. 1996). However, to our knowledge, how diastolic function adapts to sudden changes in workload and Q at onset of exercise remains challenging. In the present study we evaluated LV transmitral filling using Doppler evaluation. Since early and atrial filling velocities merged when HR increases (i.e. generally beyond 100 bpm), we assessed the kinetics of a single peak filling velocity. A first important result was that peak filling velocity increased faster and higher in cyclists compared to controls, especially during the first min of exercise. In cyclists, 94% of the maximal response of the peak filling velocity was achieved at 60s, compared to 62% in controls. Moreover, we used an original approach based on 2D-strain analysis allowing a frame-by-frame assessment of LV volume. Instantaneous peak filling rate (in mL.s⁻¹) was calculated from the first derivative of changes in LV volumes. In our cyclists, we observed that the kinetic of PFR was faster and higher, especially during the first min of exercise, underlying that adaptation of LV diastolic function at onset of exercise was improved in endurance-trained subjects.

Peak filling velocity and peak filling rate depends on a complex interplay of many factors. First, they could depend on diastolic duration. However, in our study, from rest to 240s,

HR, diastolic and systolic durations were strictly similar between groups. Moreover, it could be due to an increase in LV EDV. Indeed, peak filling velocity and peak filling rate must be higher to fill a larger volume in a same duration. To take into account the differences in LV EDV observed between our groups, we normalized the PFR to the EDV (Levy et al. 1993). After normalization, whereas no differences were observed at rest, differences appeared very early at onset of exercise, i.e. during the first min of exercise, highlighting that specific mechanisms contributed to faster adaptation of ventricular filling in our cyclists.

Contributions of LV filling pressure and LV relaxation to the improved diastolic function at onset of exercise in cyclists

During effort, whether the increase in LV filling (i.e. transmitral peak filling velocity) resulted from a decrease in LV intraventricular pressure alone or also from an increase in LA pressures remained under debate. Indeed, the direct measurement of LA pressure (i.e LV pre-A wave pressure or LV filling pressure) is difficult in healthy subjects. In conscious dogs, studies reported no increase in LV filling pressure during exercise (Cheng, Igarashi, et Little 1992), whereas in healthy subjects they increased regularly during incremental upright exercise (Higginbotham et al. 1986). In our study, based on 2-D strain analysis, we calculated the SIDI that was considered as a sensitive indicator of rapid change of LV filling pressures that correlated well with LV pre-A wave pressure [12]. We observed that they abruptly increased during the first 15 sec of exercise, both in cyclists and controls, and then plateaued until the end of exercise. In our cyclists, similar kinetics were observed in SIDI, but values were systematically higher compared to controls, suggesting lower LV filling pressures. This result seemed in contradiction with several cross-sectional data which have shown that exercise training is associated with a 20% to 25% larger blood volume in trained individuals (Victor A.

Convertino 2007; Heinicke et al. 2001) and other studies employing acute expansion of blood volume by intravenous infusion of dextran (Hopper, Coggan, et Coyle 1988; Krip et al. 1997) or albumin (Fortney et al. 1983) which have demonstrated that increased blood volume significantly influences cardiac performance by increasing cardiac preload, ventricular filling and stroke volume. Furthermore, a large part of the difference in stroke volume between trained and untrained has also been suggested to be related to differences in blood volume (Krip et al. 1997; Hopper, Coggan, et Coyle 1988). However, cross-sectional and longitudinal studies demonstrated that endurance training improved LV compliance: for a similar EDV, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP: used as an index of LV filling pressure) was lower in athletes (Levine et al. 1991; Arbab-Zadeh et al. 2014). Then, the higher LV compliance probably counterbalances the increase in venous return to normalized LV filling pressure in athletes.

Previous studies strongly suggested that improved diastolic function during effort were associated with an increased LV relaxation. Vitarelli et al. (2013) used tissue Doppler imaging and reported during maximal effort that peak longitudinal myocardial motion (E'), an index of LV relaxation (S F Nagueh et al. 1997) was higher in athletes than controls (Vitarelli, Morichetti, et al. 2013). In the present study, we used LSr_{diast} from 2D strain echocardiography and reported strictly similar kinetics between cyclists and controls, with no significant differences between groups. Moreover, we recorded regional CSr_{diast} at the base and the apex. Whereas no differences were observed between groups at the apex, a significantly different kinetic was obtained at the basal level: CSr_{diast} was similar at rest but increased faster and higher in cyclists.

Enhanced and specific responses of LV twist/untwist at onset of exercise in cyclists

One another important factor that could improve diastolic function at onset of exercise in cyclists and was in the scope of the present study is LV untwisting. Indeed, systolic twist stores potential energy in elastic components which is released very early in diastole, facilitating LV suction and thus early filling. During exercise, LV untwisting dramatically increase during effort (Andrew T Burns et al. 2008; Maufrais et al. 2017; Stöhr et al. 2012) and predominantly occurs before mitral valve opening. During the transitions from rest to submaximal exercise, we recently observed in sedentary subjects that 1) LV untwisting rate increased during the first min of exercise and 2) that untwisting continue to increase after the first min of exercise and was the only diastolic parameter correlated to peak E until the end of exercise. In the present study, we observed a higher increase in LV untwisting in endurance-trained athletes during the first min of exercise. Of, time-to-peak untwisting rate was similar between groups and remained constant from rest to 240s of exercise, near 120% of systolic duration and close to mitral valve opening.

The higher increase in LV untwisting during the first min of the transition from rest to exercise in the cyclists could be explained by several factors. First, it could be due to an alteration in LV twist via the twist/untwist coupling. However, kinetics and values of LV twist were strictly similar in both groups. LV preload is another factor that could alter LV twist mechanics. For example, Weiner et al, (2010) reported that an increase in LV preload following saline infusion resulted in 89% increase in LV untwisting (Weiner et al. 2010). However, LV EDV increased to a similar extent in cyclists and controls and our results based on the SIDI did not speak in favor to a higher preload in our cyclists. LV relaxation represents another factor influencing LV untwisting (Dong et al. 2001). Only basal CSr_{diat} increased faster and higher in cyclists compared to controls. Since LV untwisting resulted in an increase in both basal and apical rotational velocities, LV relaxation could not explain alone the higher LV untwisting velocities observed in our cyclists. Finally, it could be hypothesize that endurance-training could improve

elastic recoil of the myocardium stored in LV interstitium and compressed titin. Titin is giant protein that modulates the restoring forces in cardiac myofilaments, but impact of aerobic training on its phosphorylation, that modulates LV stiffness (Methawasin et al. 2014), remains to be elucidated.

Whereas LV twist kinetics and values were similar in both groups, specific adaptations were observed at the basal level in the cyclists. Indeed, basal rotation increased to a higher extend in cyclists during the first min of exercise. Similar findings were observed on basal CSr_{dia} as well as circumferential strains (data not shown). Previous findings reported also regional adaptations in athletes characterized by significantly lower apical strains in individuals with high aerobic fitness (Stöhr et al. 2012). Whether increased basal rotation observed in our cyclists during effort could be due to cardiac morphological remodeling, specific alteration of the contractility of the subepicardial and subendocardial layers or a better perfusion of the base remains challenging for the future. However, despite higher LV basal rotations, LV twist were similar between groups, probably because LV apical rotation occurred systematically earlier in cyclists, resulting in a higher asynchronism between the peak of basal and apical rotations.

Study limitations

Both groups were evaluated during exercise at similar target HR and it would be also interesting to compared cyclists and controls at similar relative exercise intensity. The study population was relatively small and only man were included. To assess the kinetics of cardiac function with very high temporal resolution, echocardiographic recordings were obtained during different exercise tests. However, HR was continuously monitored to assure that subjects exercised in similar conditions. The constant-load exercises were carried out at moderate

intensity to favor a good quality of echocardiographic recording and could not be extrapolated to exercise of high intensity.

CONCLUSION

Our results strongly supported that endurance-trained cyclists adapted faster and higher during the transition from rest to exercise. Fast adaptation of the diastolic function during the first minute appeared pivotal when diastolic time dramatically shortened. The more pronounced adaptation of the diastolic function observed in cyclists results in several mechanisms including a higher increase in LV relaxation at the basal level and especially a higher increase in LV untwisting rate during early filling. The higher increase in LV untwisting was probably crucial to improve LV suction by decreasing LV intraventricular pressures and thus LV filling during the first instant of exercise.

REFERENCES

- 1 Powers SK, Dodd S, Beadle RE. Oxygen uptake kinetics in trained athletes differing in VO₂max. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1985;54:306–8.
- 2 Hickson RC, Bomze HA, Hollozy JO. Faster adjustment of O₂ uptake to the energy requirement of exercise in the trained state. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44:877–81.
- 3 Ekblom B. Effect of physical training on oxygen transport system in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1968;328:1–45.

- 4 ASTRAND PO, CUDDY TE, SALTIN B, et al. CARDIAC OUTPUT DURING SUBMAXIMAL AND MAXIMAL WORK. *J Appl Physiol* 1964;19:268–74.
- 5 Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295–301. doi:10.1056/NEJM199101313240504
- 6 Rossiter HB. Exercise: Kinetic considerations for gas exchange. *Compr Physiol* 2011;1:203–44. doi:10.1002/cphy.c090010
- 7 vanDalen BM, Vletter WB, Soliman OII, et al. Importance of Transducer Position in the Assessment of Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008;21:895–8. doi:10.1016/j.echo.2008.02.001
- 8 Maufrais C, Schuster I, Doucende G, et al. Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014;27:1208–15. doi:10.1016/j.echo.2014.07.007
- 9 Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034–41. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.082
- 10 Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, et al. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H188-195. doi:10.1152/ajpheart.00429.2011
- 11 Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation* 2007;115:1376–83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662882
- 12 Chiang S-J, Daimon M, Ishii K, et al. Assessment of elevation of and rapid change in left ventricular filling pressure using a novel global strain imaging diastolic index. *Circ J* 2014;78:419–27.
- 13 Doucende G, Schuster I, Rupp T, et al. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects: the key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:586–94. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.943522
- 14 Libonati JR. Myocardial diastolic function and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1741–7.

- 15 Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, et al. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993;88:116–26.
- 16 Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1116–21.
- 17 Di Bello V, Santoro G, Talarico L, et al. Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men: *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1996;28:190–6. doi:10.1097/00005768-199602000-00006
- 18 Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res* 1992;70:9–19.
- 19 Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, et al. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986;58:281–91.
- 20 Convertino VA. Blood Volume Response to Physical Activity and Inactivity. *The American Journal of the Medical Sciences* 2007;334:72–9. doi:10.1097/MAJ.0b013e318063c6e4
- 21 Heinicke K, Wolfarth B, Winchenbach P, et al. Blood Volume and Hemoglobin Mass in Elite Athletes of Different Disciplines. *Int J Sports Med* 2001;22:504–12. doi:10.1055/s-2001-17613
- 22 Hopper MK, Coggan AR, Coyle EF. Exercise stroke volume relative to plasma-volume expansion. *J Appl Physiol* 1988;64:404–8.
- 23 Krip B, Gledhill N, Jamnik V, et al. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1469–76.
- 24 Fortney SM, Wenger CB, Bove JR, et al. Effect of blood volume on forearm venous and cardiac stroke volume during exercise. *Journal of Applied Physiology* 1983;55:884–90.
- 25 Levine BD, Lane LD, Buckey JC, et al. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation* 1991;84:1016–23. doi:10.1161/01.CIR.84.3.1016
- 26 Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation* 2014;130:2152–61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010775

- 27 Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.
- 28 Vitarelli A, Morichetti MC, Capotosto L, et al. Utility of Strain Echocardiography at Rest and After Stress Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Am J Cardiol* Published Online First: 11 February 2013. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.279
- 29 Burns AT, La Gerche A, MacIsaac AI, et al. Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:315–20. doi:10.1016/j.echo.2007.08.013
- 30 Maufrais C, Doucende G, Rupp T, et al. Left ventricles of aging athletes: better untwisters but not more relaxed during exercise. *Clinical Research in Cardiology* Published Online First: 2017. doi:10.1007/s00392-017-1133-y
- 31 Stöhr EJ, McDonnell B, Thompson J, et al. Left ventricular mechanics in humans with high aerobic fitness: adaptation independent of structural remodelling, arterial haemodynamics and heart rate. *J Physiol* 2012;590:2107–19. doi:10.1113/jphysiol.2012.227850
- 32 Weiner RB, Weyman AE, Khan AM, et al. Preload dependency of left ventricular torsion: the impact of normal saline infusion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:672–8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.932921
- 33 Dong SJ, Hees PS, Siu CO, et al. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2002-2009.
- 34 Methawasin M, Hutchinson KR, Lee E-J, et al. Experimentally increasing titin compliance in a novel mouse model attenuates the frank-starling mechanism but has a beneficial effect on diastole. *Circulation* 2014;129:1924–36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005610

FIGURES LEGEND

Figure 1. Kinetics of VO₂, Q, HR and SV. VO₂: oxygen uptake, Q: cardiac output, HR: heart rate, SV: stroke volume. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Figure 2. A: Kinetics of parameters of LV diastolic function. E: transmitral peak filling velocity, PFR: peak filling rate, PFR / EDV: peak filling rate normalized to end-diastolic volume. **B:** Kinetics of ejection fraction and LV strains. EF: ejection fraction, LS: longitudinal strain, CS: circumferential strain. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Figure 3. Kinetics of LV diastolic strain rate. LSr_{diast}: LV diastolic longitudinal strain rate. Basal CSr_{diast}: basal diastolic circumferential strain rate, Apical CSr_{diast}: apical diastolic circumferential strain rate. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Figure 4. Kinetics of LV apical, basal rotations and twist and untwisting rate. The evolution during cardiac cycle at 0s and 60s of apical, basal rotations is also represented. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

Figure 1

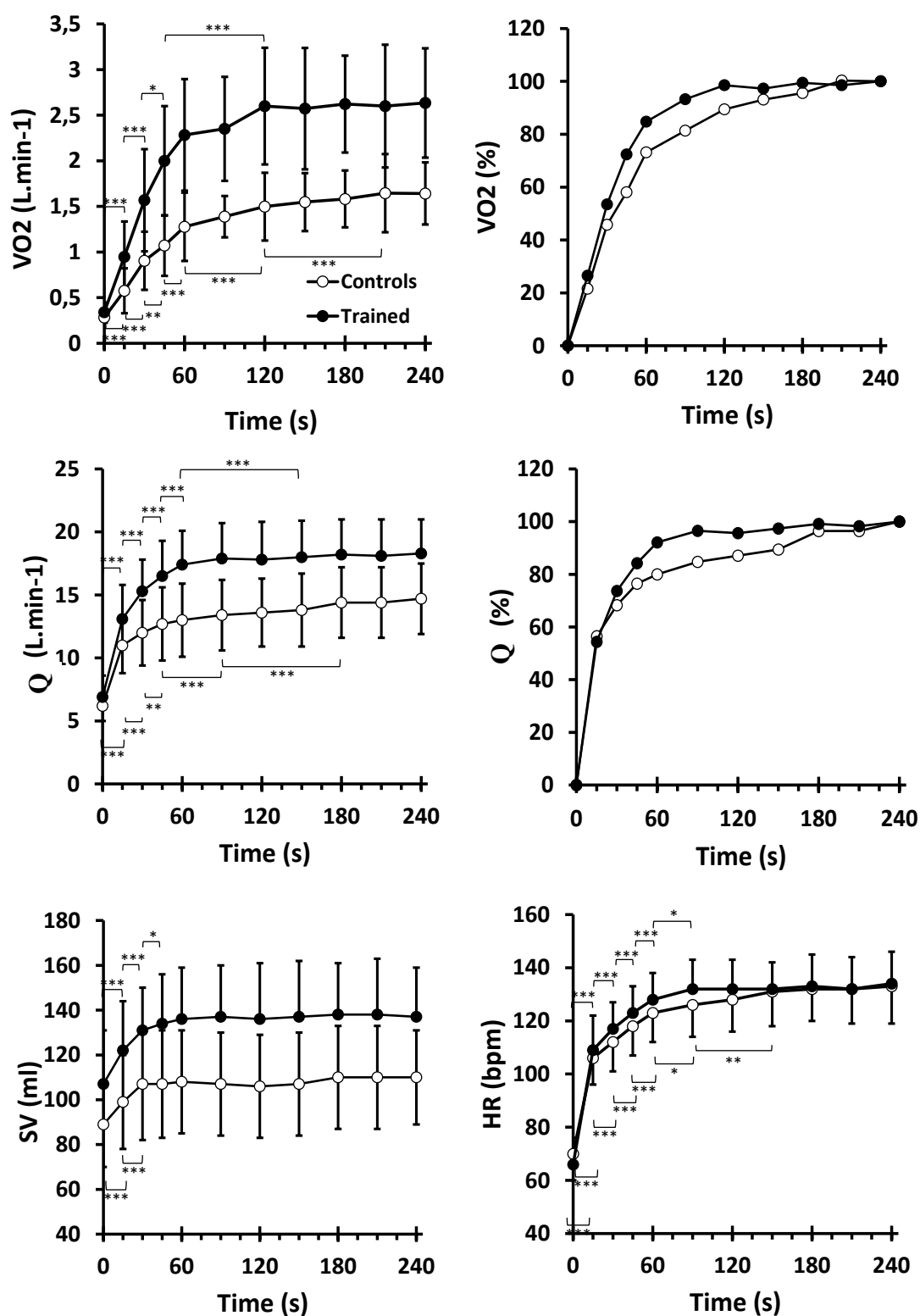


Figure 2

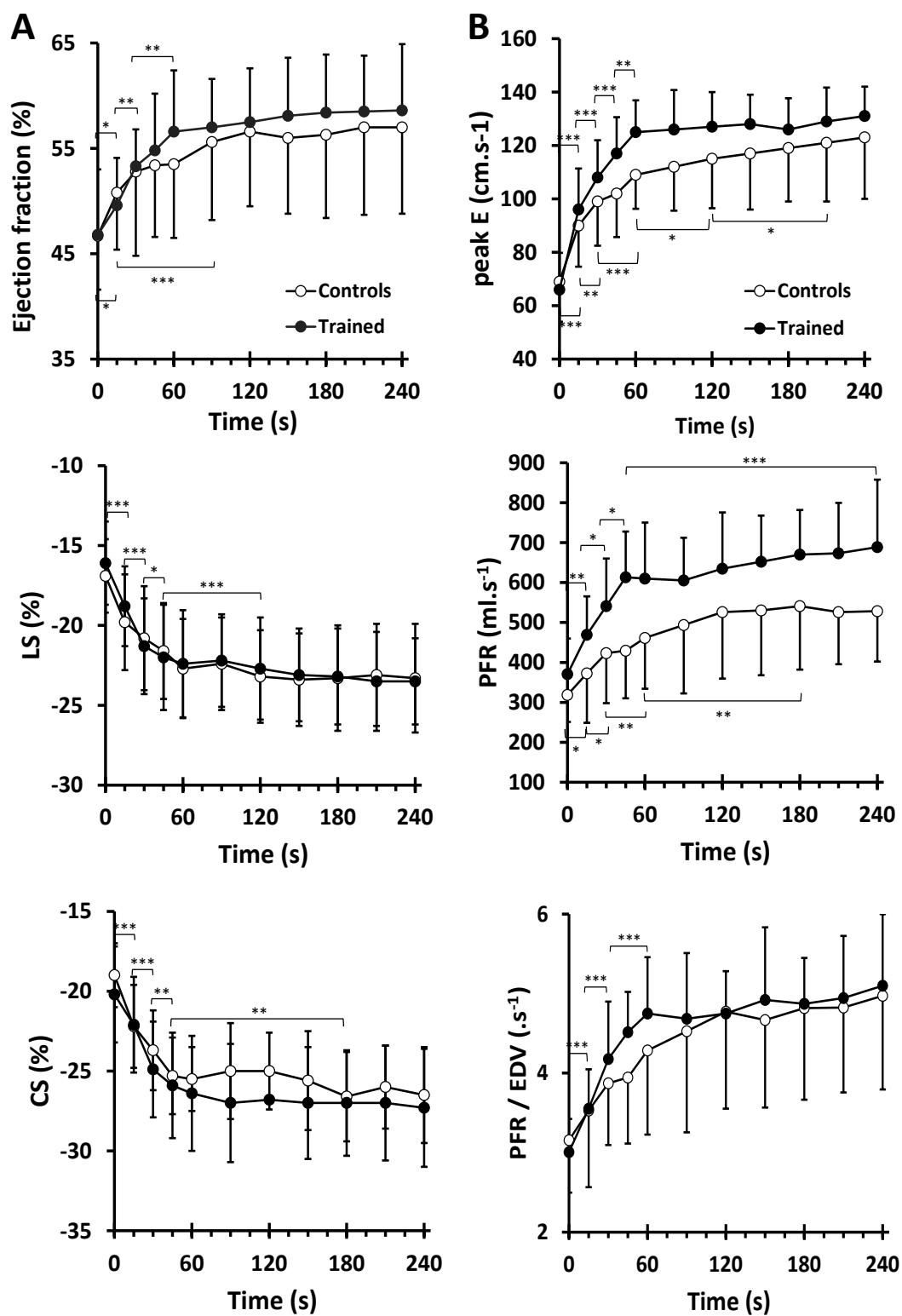


Figure 3

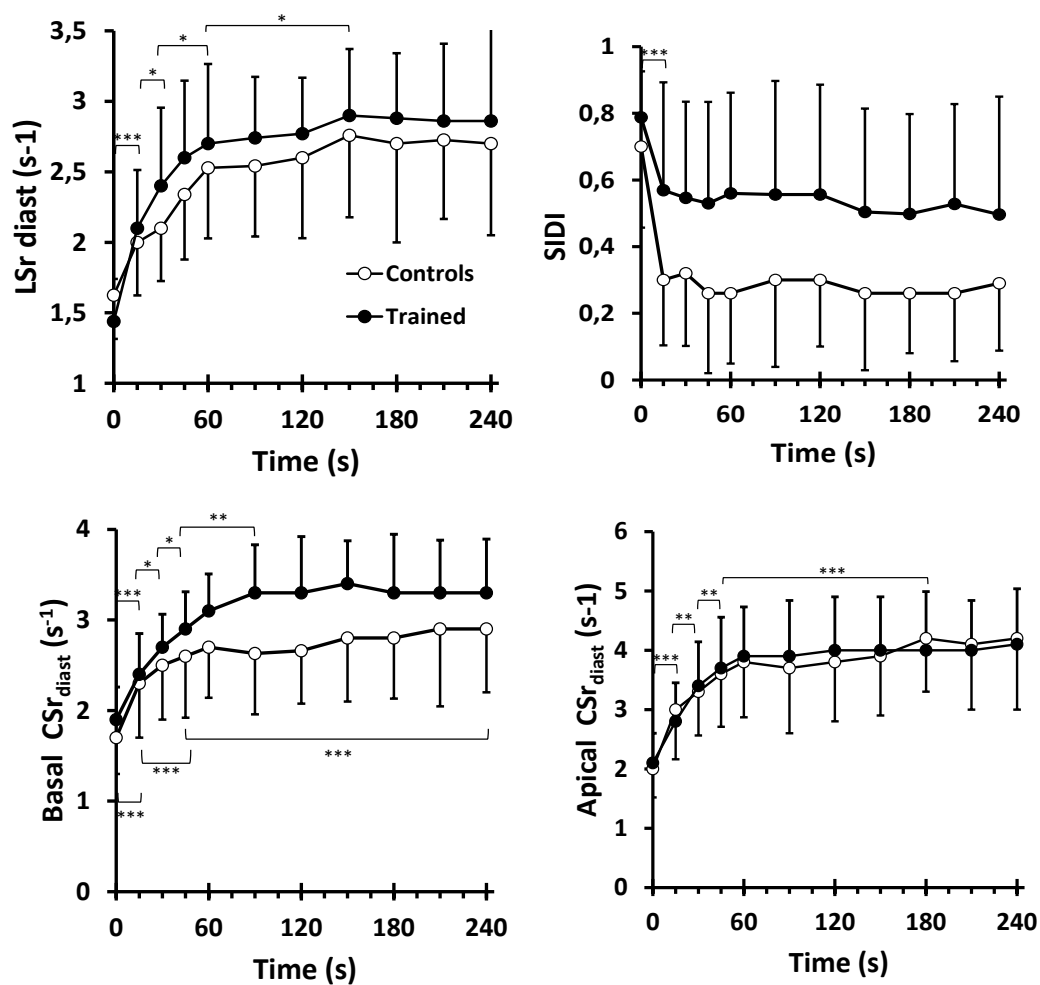


Figure 4

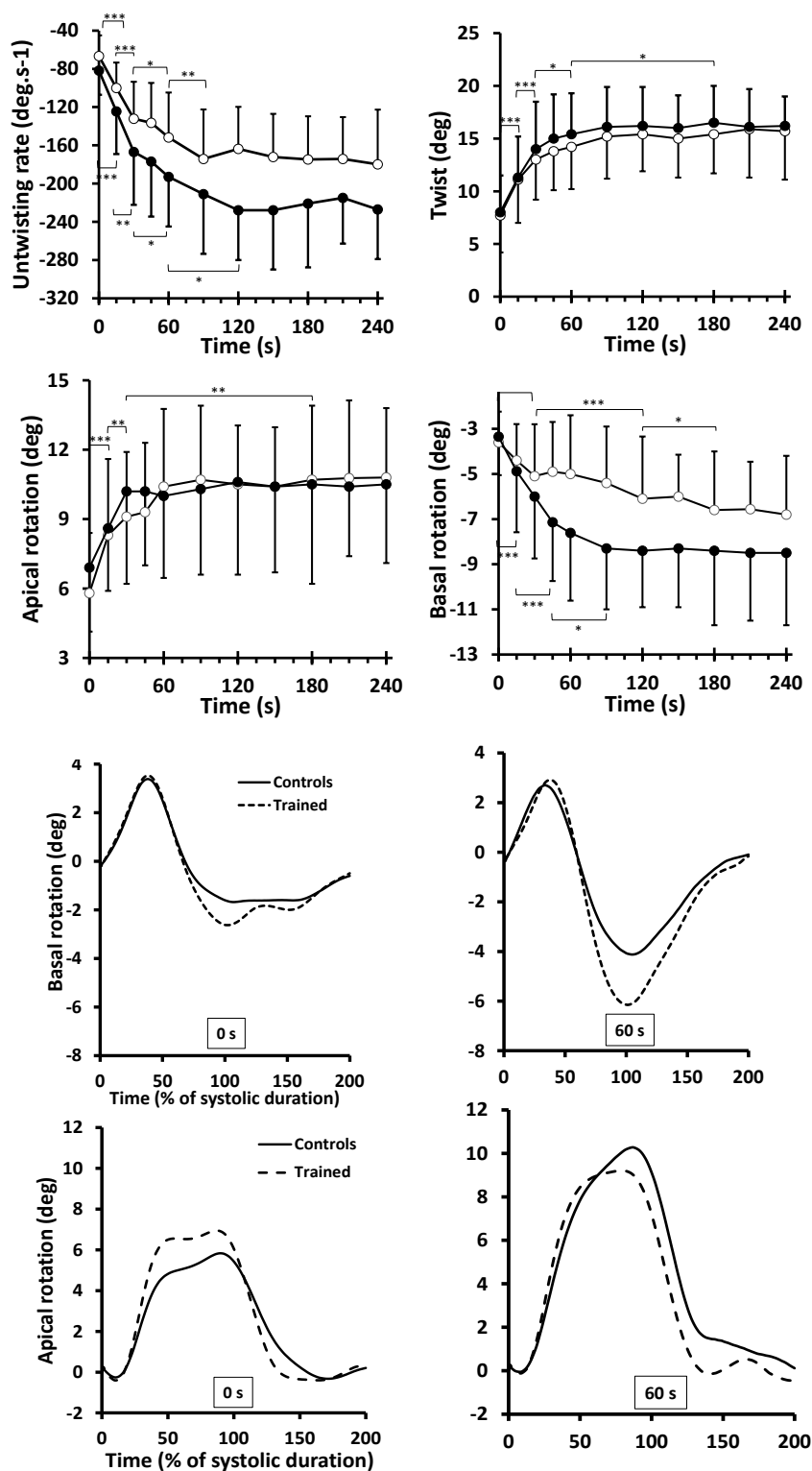


Table 1 LV morphological and functional parameters

Variables	Controls	Trained	
	(n = 23)	(n = 19)	
LV morphological parameters			
EDV(ml)	117 ± 23	131 ± 32	
EDD (cm)	4.9 ± 0.4	5.2 ± 0.7	
ESV (ml)	40 ± 11	50 ± 21*	
ESD (cm)	3.1 ± 0.3	3.4 ± 0.5*	
IVS thickness (cm)	1 ± 0.2	1.2 ± 0.2*	
PW thickness (cm)	0.8 ± 0.1	1 ± 0.2**	
Left ventricular mass (g)	170 ± 36	225 ± 61**	
Left ventricular mass index (g.m ⁻²)	95 ± 14	122 ± 29**	
LV functional parameters			
LV systolic function			
Cardiac output (ml.min ⁻¹)	12.6 ± 1	16.2 ± 0.8*	
Cardiac output index (ml.min-1.m ⁻²)	2.4 ± 0.5	2.7 ± 0.5	p = 0.09
Heart rate (beat.min ⁻¹)	65 ± 9	59 ± 10	p = 0.07
Stroke volume (ml)	68 ± 18	86 ± 13**	
Stroke volume index (ml. m ⁻²)	38 ± 9	47 ± 8**	
FE (%)	90 ± 26	86 ± 45	
LV diastolic function			
Peak E (cm.s ⁻¹)	69 ± 16	78 ± 78	p = 0.08
Peak A (cm.s ⁻¹)	42 ± 11.9	40 ± 9.2	
E/A	1.7 ± 0.4	2 ± 0.5*	

Values are mean ± SD

(* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001)

Discussion, conclusion et perspectives

Ces travaux de thèse se sont centrés sur les cinétiques d'adaptation cardiaques lors des transitions du repos à l'exercice. A ce jour, dans la littérature scientifique les connaissances concernant les cinétiques cardiaques sont limitées au Qc, à la Fc et au VES. Dans nos études, par la mise en place d'une méthodologie originale, nous avons pu aller beaucoup plus loin dans la compréhension de l'adaptation des mécanismes sous-jacents au VES tout au long de la transition repos-exercice.

1. Discussion des résultats majeurs de l'étude n°1

1.1 Implication importante de la diastole dans l'évolution du VES à l'exercice

Une première étape a été d'évaluer quels étaient les mécanismes importants dans l'adaptation du VES. Dans ce but nous avons utilisé un modèle GEE (Multivariable Genralized Estimating Equations) qui est capable de considérer pour chaque occurrence plusieurs paramètres pouvant expliquer l'adaptation du VES à l'exercice. Parmi ces paramètres, le pic de l'onde E a été identifié comme ayant une importance majeure dans l'évolution du VES. A l'effort, l'augmentation de la Fc induit une réduction importante du temps de la diastole et de ce fait l'adaptation de la fonction diastolique devient capitale afin de permettre l'augmentation du VTD et donc du VES. L'originalité de notre travail de thèse a été d'étudier plus en profondeur quels sont les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer cette adaptation importante de la fonction diastolique, comme en témoigne l'augmentation importante du pic de l'onde E. Plusieurs facteurs vont être impliqués, dont les pressions de remplissage, la relaxation et le couple torsion/détorsion.

1.1.1 Implication de la pression de remplissage

La question de savoir si l'augmentation du pic E à l'effort était seulement le résultat d'une diminution de la pression dans le VG ou si la pression dans l'AG augmentait aussi à beaucoup été débattue. En effet, du fait de considérations éthiques, la mesure directe de la pression dans l'AG est difficilement accessible chez le sujet sain. Chez l'animal, des études réalisées sur des chiens conscients n'ont rapporté aucune augmentation de la pression de remplissage à l'exercice (Cheng, Igarashi, et Little 1992), tout comme chez l'homme en position allongée (Harrison et al. 1963; Sonnenblick et al. 1965). La question de savoir si ces résultats étaient transférables à l'homme debout restait sans réponse. Seul Higginbotham et al. (1986) a montré par cathétérisation de l'artère pulmonaire et mesure de la pression dans les capillaires pulmonaire, une augmentation de ces dernières au cours d'un exercice debout d'intensité croissante. Dans nos études, basées sur le 2D-strain nous avons calculé le SIDI en tant qu'index sensible aux variations rapides de la pression de remplissage et ayant une bonne corrélation avec la pression dans le VG juste avant la contraction de l'AG (Chiang et al. 2014). A notre connaissance, nous sommes les premiers à estimer l'adaptation dynamique des pressions de remplissage durant la transition du repos à l'exercice. De manière intéressante nous avons observé qu'elle augmente rapidement durant les 15 premières secondes de l'exercice et est de ce fait le paramètre qui atteint le plus rapidement sa réponse maximale puisque que 81 % de son adaptation est déjà concrétisée dans cette courte période de 15s. L'adaptation des pressions de remplissage apparait ainsi plus rapide que celle des autres paramètres ayant un rôle important dans la fonction diastolique tel que la relaxation et la détorsion qui n'atteignent leur état stable qu'à 60s et 120s respectivement. Ce résultat est cohérent avec ce qui est connu de l'adaptation du système cardiovasculaire à l'exercice puisque un des premiers évènements qui se produit à l'exercice est une chute quasi instantanée des résistances vasculaires périphériques

par sympatholyse fonctionnelle (Lador et al. 2006) suivie de l'hyperémie métabolique qui se poursuit par une augmentation du retour veineux du fait des mouvements de pédalage et de la mise en jeu de la pompe veino-musculaire (Nobrega, Williamson, et Mitchell 1995). Finalement, ces nouvelles données suggèrent qu'un des premiers stimuli qui va jouer un rôle clé dans l'augmentation du VES est l'augmentation du remplissage ventriculaire via les ajustements vasculaires périphériques.

1.1.2 Implication de la relaxation du VG

Outre l'augmentation de la pression de remplissage, une des façons d'augmenter le GPAV et donc le pic E est aussi de réduire la pression au sein du VG (Gilbert et Glantz 1989; Brutsaert, Rademakers, et Sys 1984). Les nouvelles avancées en échocardiographie ont permis d'évaluer la relaxation du VG de manière non-vulnérante. Dans nos études nous avons utilisé l'échocardiographie bidimensionnelle en mode 2D-strain qui présente de nombreux avantages comparées au Doppler tissulaire (e.g méthode moins dépendante des conditions de charge et qui s'affranchie de l'angle du tir Doppler et des mouvements du cœur dans l'espace). Nous avons utilisé le LS_{rdiast} comme étant un bon indicateur de la relaxation du VG et relativement indépendant des conditions de charge (Wang et al. 2007). Au début de l'exercice, LS_{rdiast} augmente rapidement et atteint son état stable à 60s. De plus, en évaluant avec le GEE l'association indépendante des paramètres de la fonction diastolique avec le pic E nous avons observé que le LS_{rdiast} était considéré comme le paramètre principalement impliqué dans l'augmentation du pic E durant la première minute.

Au début de l'exercice, la chute des résistances vasculaires périphériques induit une chute transitoire importante de la pression artérielle (Lador et al. 2006) qui est rapidement

corrigée par le déplacement du point de consigne des baroréflexes et un retrait du frein vagal parasympathique (Elstad, Toska, et Walløe 2002). Ces deux mécanismes impliquent une augmentation du tonus sympathique cardiaque, une augmentation de la concentration en catécholamines et un effet lusitrope positif. Un autre mécanisme qui augmente la relaxation du VG à l'exercice est l'étirement du myocarde. Avec l'augmentation du VTD qui implique une augmentation de l'étirement du myocarde jusqu'à 60s, ce mécanisme semble être effectif dès le départ de l'exercice. Des molécules sensibles à l'étirement augmentent la relaxation via des voies calcium, monoxyde d'azote et hormones natri-urétiques dépendantes (Ladeiras-Lopes, Ferreira-Martins, et Leite-Moreira 2009). Elles peuvent aussi augmenter la phosphorylation de la troponine I, de la myosine binding protéine C (Layland et al. 2004; Mamidi et al. 2014) et l'activité de la pompe SERCA, qui vont ensembles augmenter la relaxation intrinsèque du VG.

1.1.3 Implication de la détorsion du VG

Un autre facteur important qui peut améliorer le remplissage du VG est le couplage torsion / détorsion. La contraction des fibres myocardiques orientées en hélice crée la torsion. Lors de la phase de relaxation iso – volumique, la détorsion crée un gradient de pression intra – ventriculaire (complémentaire au GPAV) qui facilite l'ouverture de la valve mitrale, la succion du sang vers le VG et donc le remplissage en début de diastole (Notomi et al. 2006; Dong et al. 2001).

Chez le sujet sain en condition de repos, les courbes de torsion-déplacement radial montre une relation linéaire entre la torsion et le déplacement radial (c.-à-d. indice de la fonction d'éjection) en systole alors que cette relation est biphasique en diastole, avec en début de diastole une importante détorsion avec peu d'expansion du VG, suivi de l'expansion couplée à

une moindre détorsion. De manière intéressante, dans notre étude, les courbes de torsion-déplacement ont gardé la même allure tout au long de la transition du repos à l'exercice, et le temps pour atteindre le pic de vitesse de détorsion (TTP) est resté constant à environ 130% de la durée de la systole (résultat non présentés dans l'article). Par conséquent ce résultat montre que malgré l'augmentation de la Fc et la réduction importante de la durée de la diastole, la détorsion reste toujours effective en début de diastole et pour sa majeure partie avant l'expansion du VG. Cette grande capacité d'adaptation malgré un temps de diastole raccourci suggère que la détorsion du VG représente un mécanisme efficace qui favorise la fonction diastolique dès le début de l'effort.

La vitesse de détorsion est le paramètre qui a démontré la plus grande augmentation lors de la transition du repos à l'exercice (c.-à-d. de 50 deg.s^{-1} à 200 deg.s^{-1}). L'importante réserve de vitesse de détorsion, déjà observé au préalable (Doucende et al. 2010) suggère que le couplage torsion – détorsion contribue de manière importante à l'augmentation du remplissage à l'exercice. De manière intéressante, alors que la pression de remplissage et la relaxation atteignent leurs phases de plateau rapidement, la vitesse de détorsion continue d'augmenter. Par ailleurs, l'analyse GEE indique qu'elle est le seul paramètre qui contribue à l'augmentation du pic E au-delà de la première minute d'exercice. D'autres études ont montré que la détorsion était la conséquence à la fois de la relaxation (mécanisme actif) et de la restitution de l'énergie emmagasinée au niveau de la titine (sous forme de compression) (Helmes et al. 2003) et au niveau transmural (par des contraintes de cisaillement) en début de diastole (Ashikaga et al. 2004). Dans notre étude, le ratio vitesse de détorsion / torsion augmente durant les 90 premières secondes de l'exercice, du fait probablement de l'augmentation de la relaxation et de la restitution de l'énergie stockée en systole.

Le "timing" de la détorsion est aussi crucial. En effet, alors qu'elle survient plus précocement chez l'athlète (Maufrais et al. 2017) une détorsion retardée a été associée à des dysfonctions

dans des populations pathologiques (Wang et al. 2007; Kauer et al. 2016; Hollekim-Strand et al. 2016; Takeuchi et al. 2007). Néanmoins, nous avons observé une diminution importante du pourcentage de détorsion pendant la phase de relaxation isovolumique dès les premières 15sec d'effort. Ce paramètre a souvent été utilisé pour caractériser la survenue précoce de la détorsion (Esch et al. 2009; Notomi et al. 2006). Cependant, nous avons montré dans cette étude que la diminution du pourcentage de détorsion pendant la phase de relaxation isovolumique n'est pas la conséquence d'une modification du TTP de la détorsion mais est plutôt la conséquence d'une réduction rapide du TRIV probablement secondaire à l'augmentation de la pression de remplissage et du retour veineux à l'exercice. Ce résultat remet ainsi en question la pertinence de cet indice en condition d'effort.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats découlant des évaluations en mode Doppler et 2D-strain nous ont permis de proposer un scénario décrivant les différents mécanismes impliqués dans la régulation du VES dans les transitions repos-exercice (figure 4). Ainsi, l'adaptation de la diastole lors de la transition repos-exercice est conditionnée par une dominance complexe et successive de plusieurs paramètres. La pression de remplissage est le premier paramètre qui atteint son état stable probablement du fait de l'augmentation rapide du retour veineux. Ensuite, la relaxation augmente probablement du fait de l'augmentation de l'étirement du VG et de l'effet lusitrope positif des catécholamines. Elle atteint son état stable à 60s, ce qui permet d'augmenter le pic E de 15s à 60s. Finalement, la détorsion augmente jusqu'à 120s et semble être le principal facteur expliquant l'augmentation du pic E après 60s. Pendant l'exercice, le caractère précoce de la détorsion est maintenu malgré la réduction importante du temps de diastole suggérant que la détorsion joue un rôle clé à l'exercice, en initiant un gradient de pression intra-ventriculaire et *in fine* le remplissage.

2. Discussion des résultats majeurs de l'étude n°2

Dans cette deuxième étude, de nature transversale, nous avons comparé un groupe de cyclistes avec une charge d'entraînement importante d'au moins 8 années de pratique, 10h d'entraînement par semaine et 10 000 km par an avec un groupe contrôle de sédentaires ne rapportant pas d'activité physique régulière. Dans la littérature scientifique les informations concernant l'impact de l'entraînement aérobic sur les cinétiques cardiorespiratoires sont restreintes à la VO_2 , au Q_c et la F_c . Toutefois, considérant l'importance du VES, il était tout à fait légitime de se demander si la vitesse d'adaptation du VES lors de la transition repos – exercice était elle aussi améliorée ? Et si oui, par quels mécanismes ?

2.1 Adaptations cardiaques de repos

Au repos, dans notre groupe d'entraînés, même si nous n'avons pas retrouvé un VTD significativement supérieur, mais qui tend à l'être (contrôle : 117 ± 23 vs entraînés : 131 ± 32) nous avons bien retrouvé la majorité des adaptations classiques du cœur d'athlète avec une bradycardie de repos, une augmentation de la masse du VG et de l'épaisseur des parois septale et postérieure marquant ainsi une hypertrophie excentrique.

2.2 Impact de l'entraînement aérobic sur les cinétiques de VO_2 , de Q_c et de F_c

Un premier résultat de notre étude montre que dans notre groupe d'entraînés on retrouve une cinétique de VO_2 plus rapide (120s vs 210s dans le groupe contrôle) avec une amplitude à l'état stable qui est supérieure ($2,6 \pm 0,6 \text{ L.min}^{-1}$ vs $1,6 \pm 0,4 \text{ L.min}^{-1}$). Comme nous l'avons

présenté en revue de littérature ce résultat a déjà été démontré à la fois dans des études transversales tel que la nôtre, mais aussi dans des études longitudinales (Powers et al 1985, Hickson et al). En effet, des études ont montré que l'entraînement aérobique impliquait des cinétiques de VO_2 plus rapides caractérisées par des constantes de temps inférieures. Il a aussi été démontré que pour un sujet donné, plus la $\text{VO}_{2\text{max}}$ est importante plus sa cinétique de VO_2 est rapide.

Par ailleurs, un deuxième résultat montre une cinétique de Qc plus rapide avec des valeurs systématiquement supérieures chez nos entraînés. Ce résultat est aussi bien rapporté dans la littérature et était prévisible puisque l'adaptation plus rapide du Qc est un des facteurs responsable de l'adaptation plus rapide de la cinétique de VO_2 en début d'exercice pendant la phase cardiodynamique. L'expression du Qc en pourcentage de réponse maximale souligne aussi cette adaptation plus rapide puisque que le groupe entraîné atteint 96% de sa réponse maximale dès 90s alors que le groupe contrôle n'atteint le même pourcentage de réponse qu'à 180s.

En ce qui concerne la Fc, nous avons effectué une épreuve incrémentale préalable afin de s'assurer d'obtenir la même Fc cible dans nos deux groupes en fin d'exercice. En l'exprimant en pourcentage de réponse maximale (donnée non représentée dans l'article) nous observons une réponse plus rapide chez le groupe entraînés (phase de plateau à 90s avec 97% de la réponse chez les entraînés vs phase de plateau à 150s avec 97% de la réponse chez les sujets contrôles). Ce résultat explique en partie l'adaptation plus rapide du Qc puisque comme nous l'avons présenté dans la revue de littérature la cinétique de Fc contribue de manière importante dans la cinétique de Qc. La Fc augmente brusquement en début d'effort, jusqu'à 110 bpm du fait du retrait important du frein vagal parasympathique (Fagraeus et Linnarsson 1976). Au-delà de 110 bpm c'est la stimulation chronotrope positive des catécholamines qui implique une augmentation supérieure de la Fc jusqu'à l'état stable. Chez l'athlète, il semblerait que cette

régulation soit plus rapide permettant ainsi une adaptation plus rapide de la Fc et du Qc (Murias et al, 2010).

2.3 Impact de l'entraînement aérobie sur les cinétiques de VES et de ses mécanismes sous - jacents

Contrairement à la cinétique de Fc, la cinétique de VES est similaire dans les deux groupes, avec toutefois des valeurs là encore systématiquement supérieures chez nos cyclistes. Une première possibilité qui peut expliquer cette adaptation supérieure du VES pourrait être une contractilité supérieure. Or, aucune différence entre les deux groupes n'est observée au niveau des déformations longitudinales et circonférentielles à la base et à l'apex. Ce résultat suggère que pour les exercices d'intensité modéré tels que ceux de notre étude, la réponse de la fonction systolique est la même pour les deux groupes.

Par contre nous avons observé des différences au niveau de la fonction diastolique. En effet, dans un premier temps, la cinétique du pic E s'adapte plus rapidement et de manière plus importante chez les sujets entraînés par rapport aux sujets sédentaires (125 ± 12 à 60s vs 122 ± 22 à 110s respectivement). De plus, avec l'utilisation de l'échographie en mode 2D-strain permettant la mesure des déformations, nous avons pu évaluer l'évolution des volumes ventriculaire gauche image par image tout au long du cycle cardiaque et à partir de leur variation nous avons calculé le pic du débit de remplissage du VG (c.-à-d. peak filling rate ; PFR, mL.s^{-1}). Alors que le pic E nous renseigne sur la vitesse de remplissage essentiellement dépendante du GPAV, le PFR constitue un indice quantitatif du remplissage. Un résultat majeur de cette deuxième étude est que le PFR augmente de manière beaucoup plus importante chez le groupe entraîné par rapport au groupe contrôle. Une première explication possible de ce résultat est que les entraînés ont un plus grand VTD et qu'ils peuvent donc accueillir plus de sang dans leur

VG. Cependant, lorsque nous normalisons le PFR par le VTD dans les deux populations en calculant le ratio PFR/VTD, cette différence subsiste dans la première minute. Cette différence signifie que de manière indépendante aux modifications morphologiques (c.-à-d. augmentation du VTD avec l'entraînement) il existe des adaptations d'ordre fonctionnel qui permettent d'augmenter le PFR de manière plus importante chez le groupe entraîné.

2.3.1 Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de la pression de remplissage

Les deux indices échocardiographiques traditionnellement calculés pour estimer la pression de remplissage sont le ratio pic E / pic E' (S F Nagueh et al. 1997) et plus récemment le ratio pic E / LSr_{diast} (LSr_{diast} : pic de vitesse de déformation longitudinale en diastole) (Wang et al. 2007). Un autre indice a également été proposé à partir du 2D-strain : le SIDI. Ce dernier apparaît être un indice sensible aux variations rapides de pression de remplissage et ayant une bonne corrélation avec la pression dans le VG en fin de diastole (Chiang et al. 2014). N'ayant pas réalisé d'enregistrements en Doppler tissulaire, nous n'avons pas pu calculer le ratio pic E / pic E'. De plus, en calculant le ratio pic E / LSr_{diast} nous avons constaté d'une part que ce ratio restait constant à l'exercice et que d'autre part, il ne montrait aucun impact de l'entraînement aérobie sur la pression de remplissage (valeurs similaires dans les 2 groupes) (données non retranscrites). Or, l'augmentation de la pression de remplissage à l'exercice est un fait avéré qui a été démontré par la mesure de la pression moyenne dans les capillaires pulmonaires (PCP) (index de mesure de la pression de remplissage le plus sensible) par placement d'un cathéter dans l'artère pulmonaire et tout cela en condition d'exercice (Higginbotham et al. 1986). Donc, l'absence d'adaptation du ratio E / LSr_{diast} remet en question son utilisation à l'exercice en étant

vraisemblablement pas sensible à la variation de pression de remplissage qui se produit à l'exercice en position semi – allongée.

A contrario, le SIDI, de manière similaire à la première étude, le SIDI s'adapte très rapidement, dès les 15 premières secondes de l'exercice, et ce dans les deux groupes. De plus, le SIDI est constamment supérieur chez le groupe entraîné ce qui suggère une pression de remplissage inférieure à celle du groupe contrôle. Ce résultat est au premier abord surprenant, car comme nous l'avons présenté en revue de littérature, les athlètes entraînés en aérobie ont une plus grande volémie qui implique un retour veineux plus important que les sujets sédentaires (Gledhill, Cox, et Jamnik 1994). Or, sachant que la pression de remplissage est fortement conditionnée par le retour veineux, on aurait pu s'attendre à ce qu'elle soit supérieure chez nos entraînés, ce qui n'est pas le cas au regard de l'évolution du SIDI. Cependant, outre l'augmentation de la volémie, il a été démontré dans des études transversales et longitudinales que l'entraînement aérobie impliquait une augmentation importante de la compliance du VG (Levine et al. 1991; Arbab-Zadeh et al. 2014). De plus, ces études ont aussi montré qu'une des conséquences de cette amélioration de compliance était que pour un VTD ou un VES donné, la pression de remplissage était inférieure chez l'athlète par rapport au non – athlète (*Figure 48*).

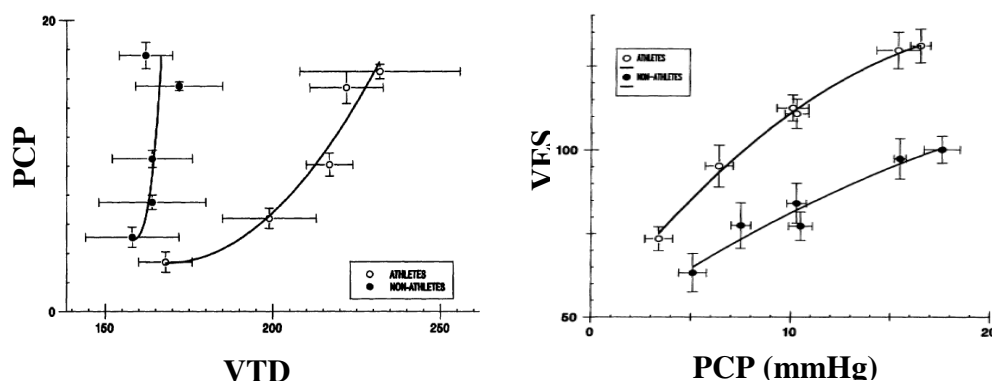


Figure 48 – A gauche : Evolution de la pression dans les capillaires pulmonaire (PCP) en fonction du volume télédiastolique (VTD) chez l'athlète et le non – athlète. A droite : Evolution du VES en fonction de la pression dans les capillaires pulmonaire (PCP). Pour les deux graphiques la PCP a été augmenté par perfusion d'une solution saline.

Levine et al, 1991.

Par conséquent, il semblerait que l'augmentation de la compliance du VG chez l'athlète s'accompagne d'une réduction de la pression de remplissage et que dans le contexte de notre deuxième étude, les valeurs de SIDI, qui sont constamment supérieures (c-à-d signifiant une pression de remplissage inférieure) dans le groupe contrôle rendent probablement compte de ce phénomène lié à l'entraînement.

2.3.2 Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de relaxation du VG

Vitarelli et al, (2013) ont montré que le pic de mouvement longitudinal du myocarde (E'), index de relaxation en Doppler tissulaire, était supérieur chez l'athlète à l'effort maximal suggérant ainsi une relaxation améliorée chez l'athlète. Dans cette étude nous avons utilisé le LS_{rdiast} , un index de relaxation basé sur le 2D-strain et nous avons observé une cinétique de relaxation similaire entre les cyclistes et les contrôles. De plus, nous avons évalué les CS_{rdiast} à la base et à l'apex. Alors qu'aucune différence n'a été observée à l'apex des cinétiques différentes étaient obtenues à la base avec un CS_{rdiast} supérieur et plus rapide à l'effort chez les cyclistes. Les effets de l'entraînement aérobie sur les adaptations régionales de la relaxation sont peu connus, toutefois nos résultats suggèrent que pour des exercices d'intensité modérée, celle-ci soit supérieure à la base seulement, chez l'athlète. Ce résultat nécessite d'être mieux investigué, notamment chez l'animal afin de comprendre quels sont les mécanismes impliqués.

2.3.3 Impact de l'entraînement aérobie sur la cinétique de détorsion du VG

Lors de la torsion en systole de l'énergie est emmagasinée dans les éléments élastiques du myocarde et est restaurée en tout début de diastole, afin de favoriser la succion et donc le remplissage précoce du VG. Au cours des transitions du repos à l'effort sous-maximal, nous avons récemment observé chez le sujet jeune non-entraîné que la vitesse de détorsion continuait

à augmenter au-delà de la première minute et qu'elle était le seul paramètre diastolique corrélé avec l'augmentation du pic E jusqu'à la fin d'un exercice de 4min. Dans cette étude la vitesse de détorsion était supérieure chez l'athlète tout au long de l'exercice alors qu'elle était similaire au repos. De plus le TTP, de la vitesse de détorsion était similaire dans les deux groupes et restait constant du repos à 240s de l'exercice à environ 120% de la durée de la systole.

L'adaptation supérieure de la détorsion chez les cyclistes peut être expliquée par plusieurs facteurs. Premièrement, il a été démontré que la pré-charge peut modifier la torsion/détorsion. Weiner et al, (2010) ont montré en ce sens qu'une augmentation de la pré-charge par perfusion de solution saline impliquait une augmentation de la détorsion de 89% (Weiner et al 2010). Cependant, dans notre étude le VTD augmentait de manière similaire dans les deux groupes et le SIDI ne montre pas d'augmentation de pré-charge chez nos cyclistes. La relaxation représente un autre facteur qui conditionne la détorsion du VG. Seul le CSr_{diast} à la base augmente plus rapidement et de manière plus importante chez les cyclistes. Vu que la détorsion dépend de la rotation à la base et à l'apex, la relaxation supérieure de la base ne semble pas expliquer à elle seule la vitesse de détorsion supérieure retrouvée chez nos cyclistes. Finalement, on peut supposer que l'entraînement en endurance améliore la restitution de l'énergie emmagasinée en systole dans la titine qui agit comme un ressort moléculaire. La titine est une protéine géante qui accumule de l'énergie en systole et qui la restaure en diastole sous la forme d'une force passive (LeWinter et Granzier 2010; Granzier et Labeit 2002). Il semblerait que l'entraînement aérobie modifie son état de phosphorylation et pourrait donc améliorer son rôle à l'exercice chez le sujet entraîné (Hidalgo et al 2014, Methawasin et al, 2014).

Alors que la cinétique de torsion était similaire dans les deux groupes, des adaptations spécifiques ont été observées au niveau de la base chez les cyclistes. En effet, la rotation de la base présentait une réponse supérieure durant la première minute d'exercice. Des données similaires ont été retrouvées sur les CSr_{diast} et les CS (données non représentées). Des études

ont déjà rapporté des adaptations régionales chez l'athlète caractérisée par des déformations apicale plus faibles (Stohr et al 2012). Ces adaptations spécifiques de la base que nous avons retrouvée chez nos cyclistes à l'effort pourraient être dues au remodelage morphologique cardiaque, des modifications spécifiques de la contractilité des feuillets sous-endocardique et sous épicaudique ou une meilleure perfusion sanguine de la base et constitue une piste de recherche future intéressante. Cependant, malgré une rotation de la base supérieure, la torsion était similaire entre les deux groupes, probablement du fait d'une rotation apicale qui se produisait systématiquement plus tôt chez les cyclistes, ce qui constituait un asynchronisme entre les pics de rotations basale et apicale.

En conclusion, cette deuxième étude montre que des cyclistes très entraînés en endurance s'adaptent plus rapidement et avec des réponses cardiaques supérieures lors des transitions repos-exercice. L'amélioration de la fonction diastolique observée chez les cyclistes est le résultat de nombreux mécanismes sous-jacents incluant une réponse supérieure de la relaxation à la base et surtout une augmentation supérieure de la vitesse de détorsion lors du remplissage précoce. L'adaptation supérieure de la détorsion est probablement un facteur majeur permettant d'améliorer la succion du VG en diminuant le gradient de pression intraventriculaire et donc le remplissage du VG durant les premières secondes de l'exercice.

1. Limites

Les limites de nos études sont tout d'abord inhérentes à l'utilisation de l'échocardiographie bidimensionnelle en mode speckle tracking (2D – STE).

Malgré les enregistrements rapprochés dans le temps et l'acquisition de 11 occurrences

il semblerait que cela ne soit pas suffisant afin de calculer les constantes de temps pour les cinétiques des paramètres que nous avons mesuré. En effet, pour pouvoir calculer des constantes de temps une fréquence d'enregistrement plus importante voire "battement par battement" était nécessaire. Une première raisons qui nous a empêchés d'avoir une fréquence d'enregistrement plus importante est que pour améliorer la qualité des images échocardiographiques nous demandions à nos sujets de bloquer leur respiration à chaque période d'enregistrement. Or, le blocage de la respiration était inenvisageable durant les quatre minutes de l'exercice. Par ailleurs, une autres raison est inhérente à l'aspect chronophage de la relecture des paramètres. En effet, à cause de cet aspect chronophage des relectures, nous avons choisi d'enregistrer des points toutes les 15s pendant la première phase dynamique de l'adaptation puis toutes les 30s pendant la phase d'état stable. Malheureusement, il s'est avéré après plusieurs essais que ces 11 points n'étaient pas suffisant pour mesurer des constantes de temps. Tant que la procédure de relecture restera manuelle et ne sera pas automatisée il est difficilement envisageable de réaliser des cinétiques sur beaucoup plus de points pour chaque paramètre.

Une autre limite, consiste dans le fait que l'on ne pouvait pas mesurer tous les plans de coupes sur le même cycle cardiaque. Cette limite est propre au 2D – STE puisque qu'elle n'est pas retrouvée lorsqu'on utilise l'échocardiographie tridimensionnelle (3D-STE). En effet, l'avantage de cette dernière est qu'elle permet d'enregistrer tous les plans de coupe en même temps. Toutefois, dans le cadre de l'exercice elle présente des inconvénients majeurs. Premièrement, avec le 3D-STE, la résolution spatiale est plus faible ce qui implique des images de moins bonnes qualité, ce qui réduit la capacité de suivit des marqueurs acoustiques et qui aboutit à des mesures biaisées des déformations. Deuxièmement, le 3D-STE possède une résolution temporelle trop faible ce qui rend la mesure des évènements fins qui se produisent dans les courtes phases isovolumique et son utilisation à l'exercice impossible. Dans ce contexte

nous avons choisi d'utiliser le 2D – STE qui nous permet d'avoir une fréquence d'acquisition plus importante, mais qui nous oblige à faire l'enregistrement d'un seul plan de coupe par exercice, ce qui peut engendrer de la variabilité entre les différentes mesures.

Une autre limite consiste dans le fait que nos résultats ne concernent que des exercices d'intensités modérées. En effet, dans le but d'optimiser la qualité de l'imagerie nous avons choisi des intensités modérées car le 2D – STE que nous avons utilisé est limité à une fréquence d'acquisition de 80 à 90 Hz ce qui limite, afin que le suivi des marqueurs acoustiques soit correct, la fréquence cardiaque cible à environ 130 bpm (Esch et al. 2009; Andrew T Burns et al. 2008). De ce fait, nos résultats ne sont pas extrapolables pour des exercices d'intensités plus élevées et on peut supposer que d'autres paramètres pourraient entrer en jeu à l'exercice ou que dans le cadre de l'entraînement aérobie d'autres adaptations pourraient être retrouvées. A notre connaissance, en utilisant la même technique que nous, une seule étude de Stöhr et al, à mesurés des déformations pour des intensités élevées (Stöhr, González-Alonso, et Shave 2011) et montre que la torsion plafonne à partir de 50% de la VO_{2max} . Toutefois, en effectuant une expérimentation préalable, au cours de laquelle nous avons choisi un sujet très échogène, nous avons remarqué que lorsque l'intensité d'exercice devenait importante le speckle tracking ne suivait plus les mouvements du myocarde (c.-à-d. perte des marqueurs acoustiques en passant d'une image à une autre). Par conséquent, de notre point de vue, cette expérimentation préalable remet en question les résultats obtenus par Stöhr et al, et montre bien que le 2D – STE ne doit être utilisé que pour des exercices d'intensités modérées.

Une deuxième source de limites est liée à notre design expérimental.

Dans notre deuxième étude, nous avons fait le choix de comparer nos populations à même Fc cible absolue et non à même Fc cible relative à la Fc max. Il nous a semblé pertinent

de procéder ainsi afin d'avoir les mêmes durées de systole et de diastole et de comparer ainsi l'évolution des différents paramètres dans des conditions similaires sans que le facteur « durée de cycle cardiaque » n'interfère. Il aurait été intéressant de comparer nos deux groupes à des Fc cibles normalisé par rapport à la Fc max mais cela aurait encore plus alourdi le protocole qui comprend déjà 7 exercices et une échocardiographie de repos par sujet. Cependant, étant donné que nos populations de l'étude 2 ont quasiment le même âge et qu'ils ont donc probablement la même Fc max, on peut supposer que nos sujets sont comparé à environ la même Fc relative.

3. Conclusion et perspectives

L'étude de la mécanique cardiaque pendant la transition repos-effort nous a permis de mieux comprendre comment les paramètres sous-jacents de la fonction systolique et diastolique interagissaient afin de permettre l'adaptation du VES. Plus particulièrement, nous avons montré que la fonction diastolique et ses mécanismes sous-jacents jouaient un rôle clés dans l'adaptation cardiaque en début d'effort. Nous avons distingué deux phases : une première phase d'adaptation rapide du VES qui est principalement lié à l'augmentation de la pression de remplissage et de la relaxation ; une deuxième phase de maintenance du VES liée uniquement à l'augmentation de la vitesse de détorsion. De plus, nous avons montré qu'outre les adaptations morphologiques et fonctionnelles qui caractérisent le cœur d'athlète au repos, en conditions d'exercice une amélioration du couplage torsion/détorsion est induite par l'entraînement aérobie permettant probablement une adaptation plus rapide la fonction diastolique et une meilleure tolérance à l'effort. Dans ce contexte plusieurs perspectives à ce travail peuvent être envisagées.

3.1 Analyse des cinétiques au niveau régional

Du fait de la quantité importante des résultats obtenus pour ces deux études, nous n'avons pas pu tous les présenter dans cette thèse. Donc une première perspective à court terme sera d'évaluer plus en détails la phase systolique en effectuant une analyse régionalisée au niveau de la base et de l'apex et au niveau des feuillets transmuraux du myocarde (c.-à-d. sous – endocarde, sous – épicarde). En effet, il a été démontré que la base et l'apex font l'objet de différences morphologiques et fonctionnelles et il serait intéressant, grâce à l'analyse de la mécanique par 2D – STE, d'évaluer les spécificités des cinétiques basale et apicale à l'exercice et après entraînement aérobie. Ceci nous permettrait de comprendre comment ces régions contribuent de manière indépendante à l'exercice mais aussi comment l'entraînement aérobie impact leur fonction. En outre, la nouvelle version du logiciel utilisé pour le speckle tracking (BTT – 113) permet d'évaluer les déformations des différents feuillets qui constituent la paroi myocardique. De par leur orientation hélicoïdale, les feuillets sous – endocardique et sous – épocardique sont connus pour jouer un rôle important dans le couplage systole/diastole. Il serait ainsi intéressant d'évaluer de manière indépendante la contribution à l'exercice et l'impact de l'entraînement aérobie sur chacun de ces feuillets.

3.2 Mesures des cinétiques cardiaques pour des intensités d'exercice plus élevées

Dans la continuité de nos études, on pourrait approfondir les données chez le sujet sain. En effet, lorsque le développement des techniques le permettra, il sera intéressant de voir comment évoluent les cinétiques des différents mécanismes sous – jacents au VES au cours d'exercices d'intensité plus élevée. En effet, nous avons vu que chez les sujets sédentaires le

VES plafonnait à partir de 50% de la VO_{2max} alors que chez les entraînés il augmentait jusqu'à Fc_{max} . Ainsi on pourrait effectuer des exercices à des intensités au – delà de 50% de la VO_{2max} et déterminer quels mécanismes sous – jacent au VES seraient limitants chez le sédentaire mais aussi comprendre comment l'entraînement aérobic permet de dépasser cette limite.

3.3 Mesures des cinétiques cardiaques dans d'autres populations

Il serait intéressant d'explorer ces cinétiques dans d'autres populations, notamment pathologiques. En effet, en revue de littérature nous avons présenté la figure 4, tirée de Poole et al (2012), qui montre que les facteurs limitants de la cinétique de VO_2 sont différents chez des populations pathologiques ou saines. Alors que dans les populations saines, telles que les nôtres il semble que ce sont les facteurs liés à l'utilisation de l' O_2 qui soient limitants, chez des populations pathologiques (insuffisant cardiaques, obèses, diabétiques, BPCO) ou âgées, ce sont les facteurs centraux et notamment l'adaptation cardiaque qui semble être le principal facteur limitant de la cinétique de VO_2 . Nos résultats suggèrent qu'il y a des facteurs importants à prendre en compte qui sont notamment liés à la fonction diastolique et ses mécanismes sous – jacents qui semblent jouer un rôle clé. Par l'application de notre protocole à ces populations on pourrait voir si la désadaptation à l'effort dans ces populations qui est due à une cinétique de VO_2 plus lente, fait aussi l'objet de cinétiques plus lente pour le PFR, la relaxation ou encore la détorsion du VG.

3.4 Utilisation de l'échocardiographie tridimensionnelle (3D)

Une autre perspective de recherche serait d'utiliser l'échocardiographie 3D pour nos prochaines études. Les premières approches de l'échocardiographie en 3D se fondent sur le principe qu'un volume ou une image 3D peut être reconstruit à partir d'un ensemble d'images acquises en 2D. De nombreuses études, comparant les volumes ventriculaires et les déformations mesurés par échocardiographie 2D et 3D à des techniques de référence comme l'IRM, ont montré que les mesures 3D étaient à la fois plus reproductibles et plus précises que les mesures 2D (Jenkins et al. 2004; Qin et al. 2000). De plus, l'ensemble des déformations myocardiques serait évaluable à partir d'une seule acquisition grâce au 3D-STE. Toutefois, actuellement, la fréquence d'acquisition du 3D-STE est plus basse que le 2D-STE et ne peut pour l'instant pas être utilisé à l'exercice ou pour l'analyse d'événements dans des périodes de courte durée comme les temps isovolumique (Mor-Avi et al. 2011).

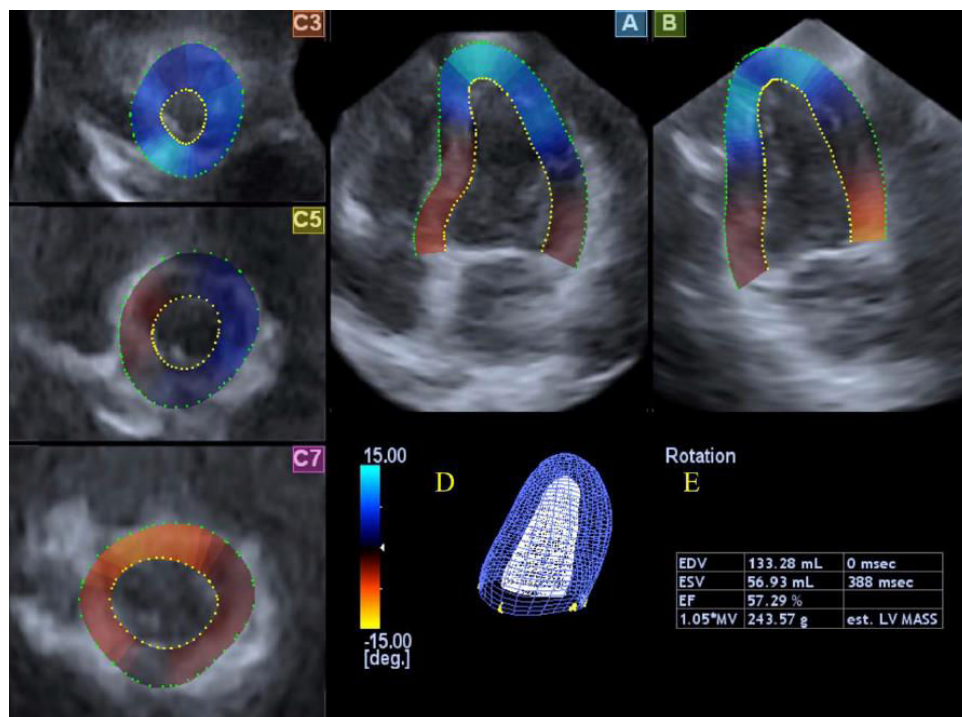


Figure 49 – Exemple d'images obtenues par 2D – et 3D – STE. A: Coupe Apicale 4 cavités, B : Coupe Apicale 2 cavités ; C3, C5, C7 : Coupes transversales à différents niveaux du VG, D: Modèle 3D du VG résultant des coupes 2D, E: Calcul des volumes du VG.

ANNEXE

Coupe parasternale grand axe

1 x 5 cycles - Valve aortique	Bonne qualité au moment de la fin d'ouverture de l'aorte	Diamètre de l'aorte
2 images TM VG	Vitesse de défilement basse à modérée	Paramètres morphologiques ventriculaire gauche
2 images TM Atrium	Vitesse de défilement basse à modérée	Paramètres morphologiques de l'atrium gauche

Coupe parasternale petit axe

5 x 1 cycle - Plan basal	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : valve mitrale Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde.	Déformations radiales et circonférentielles Rotation basale Déplacements et vitesses radiales
5 x 1 cycle - Plan médian	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : piliers mitraux Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde. VG circulaire durant tout le cycle	Déformations radiales et circonférentielles Déplacements et vitesses radiaux
5 x 1 cycle - Plan apical	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : absence de piliers Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde.	Déformations radiales et circonférentielles Rotation apicale Déplacements et vitesses radiaux
5 x 1 cycle - Plan apical, centré sur le VD	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : VD entièrement visible	Déformations transversales du VD
1 x 5 cycles consécutifs CCVD		Chambre de chasse du VD
Image flux artère pulmonaire	Alignement optimal	Temps pré-ejectionnel du VD

Coupe apicale 4 cavités

5 x 1 cycles	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicarde visible pendant tout le cycle	Déformations longitudinales et transversales VTD, VTS et FE
5 x 1 cycle paroi libre VD	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicarde visible pendant tout le cycle	Déformations longitudinales du VD
1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ . Image biventriculaire pour étude de la synchronisation	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (septum - paroi latérale)
Image Dti pulsé spectral Septum	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi latérale	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi libre du VD	Echantillon placé dans le plan de l'anneau tricuspide	Em, Am, Sm
Image Doppler transmitral	Alignement optimal	Ondes E, A - rapport E/A
Image flux tricuspide	Gradient de pression OD-VD	
Image flux veineux pulmonaire	Bonne qualité du flux	Ondes A,S,D
Image TM pour TEAT		Taux d'excursion de l'anneau mitral

Coupe apicale 2 cavités

5 x 1 cycle	Fréquence d'acquisition : entre 70 et 90 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicarde visible pendant tout le cycle	Déformations longitudinales et transversales
1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ .	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (parois antérieure et postérieure)
Image Dti pulsé spectral Paroi inférieure	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi antérieure	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm

Coupe apicale 3 cavités

1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ .	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (parois inférieure et antéro-postérieure)
------------------------------	-----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Coupe apicale 5 cavités

Image Doppler aortique	Alignement optimal Echantillon placé au niveau de la valve mitrale	ITV aortique (VES) - Fc - Qc
Image Doppler TRIV	Vitesse de défilement élevée Bonne définition des flux transmitraux et aortique	Temps de relaxation isovolumétrique

Vein cave

Image flux veine cave

Annexe 1 – Bilan échocardiographique exhaustif de repos. Ces paramètres sont ceux que nous avons transmis au cardiologue associé afin de vérifier la présence ou non d'une pathologie quelconque et par conséquent d'inclure ou d'exclure les sujets.

Bibliographie

- Adams, L, A Guz, J A Innes, et K Murphy. 1987. « The early circulatory and ventilatory response to voluntary and electrically induced exercise in man. » *The Journal of Physiology* 383 (février):19-30.
- Alvarez, Bernardo V., Néstor G. Pérez, Irene L. Ennis, María C. Camilión de Hurtado, et Horacio E. Cingolani. 1999. « Mechanisms Underlying the Increase in Force and Ca²⁺ Transient That Follow Stretch of Cardiac Muscle : A Possible Explanation of the Anrep Effect ». *Circulation Research* 85 (8):716-22.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.85.8.716>.
- Anrep, G. von. 1912. « On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body ». *The Journal of Physiology* 45 (5):307-17.
- Appleton, C P, L K Hatle, et R L Popp. 1988. « Relation of Transmitral Flow Velocity Patterns to Left Ventricular Diastolic Function: New Insights from a Combined Hemodynamic and Doppler Echocardiographic Study ». *Journal of the American College of Cardiology* 12 (2):426-40.
- Arbab-Zadeh, Armin, Merja Perhonen, Erin Howden, Ronald M. Peshock, Rong Zhang, Beverly Adams-Huet, Mark J. Haykowsky, et Benjamin D. Levine. 2014. « Cardiac Remodeling in Response to 1 Year of Intensive Endurance Training ». *Circulation* 130 (24):2152-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010775>.
- Arts, T., et R. S. Reneman. 1989. « Dynamics of Left Ventricular Wall and Mitral Valve Mechanics--a Model Study ». *Journal of Biomechanics* 22 (3):261-71.
- Ashikaga, Hiroshi, John C Criscione, Jeffrey H Omens, James W Covell, et Neil B Ingels Jr. 2004. « Transmural Left Ventricular Mechanics Underlying Torsional Recoil during Relaxation ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 286 (2):H640-647. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00575.2003>.
- ASTRAND, P O, T E CUDDY, B SALTIN, et J STENBERG. 1964. « CARDIAC OUTPUT DURING SUBMAXIMAL AND MAXIMAL WORK ». *Journal of Applied Physiology* 19 (mars):268-74.
- Baggish, Aaron L., et Malissa J. Wood. 2011. « Athlete's Heart and Cardiovascular Care of the Athlete: Scientific and Clinical Update ». *Circulation* 123 (23):2723-35.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981571>.
- Beaumont, Alexander, Fergal Grace, Joanna Richards, John Hough, David Oxborough, et Nicholas Sculthorpe. 2016. « Left Ventricular Speckle Tracking-Derived Cardiac Strain and Cardiac Twist Mechanics in Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, novembre.
<https://doi.org/10.1007/s40279-016-0644-4>.
- Beaumont, Alexander, John Hough, Nicholas Sculthorpe, et Joanna Richards. 2016. « Left Ventricular Twist Mechanics during Incremental Cycling and Knee Extension Exercise in Healthy Men ». *European Journal of Applied Physiology*, décembre.
<https://doi.org/10.1007/s00421-016-3506-8>.
- Beere, Polly A., Stuart D. Russell, Miriam C. Morey, Dalane W. Kitzman, et Michael B. Higginbotham. 1999. « Aerobic Exercise Training Can Reverse Age-Related Peripheral Circulatory Changes in Healthy Older Men ». *Circulation* 100 (10):1085-94. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.10.1085>.
- Bell, S P, L Nyland, M D Tischler, M McNabb, H Granzier, et M M LeWinter. 2000. « Alterations in the Determinants of Diastolic Suction during Pacing Tachycardia ». *Circulation Research* 87 (3):235-40.
- Berton, Danilo C., Priscila B. Barbosa, Luciana S. Takara, Gaspar R. Chiappa, Ana Cristina B. Siqueira, Daniela M. Bravo, Leonardo F. Ferreira, et J. Alberto Neder. 2010. « Bronchodilators Accelerate the Dynamics of Muscle O₂ Delivery and Utilisation

- during Exercise in COPD ». *Thorax* 65 (7):588-93.
<https://doi.org/10.1136/thx.2009.120857>.
- Beyar, R, et S Sideman. 1985. « Effect of the Twisting Motion on the Nonuniformities of Transmyocardial Fiber Mechanics and Energy Demand--a Theoretical Study ». *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 32 (10):764-69.
<https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325491>.
- Beyar, R, F C Yin, M Hausknecht, M L Weisfeldt, et D A Kass. 1989. « Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase ». *The American journal of physiology* 257 (4 Pt 2):H1119-1126.
- Boineau, John P. 2006. « Left Ventricular Muscle Band (VMB): Thoughts on Its Physiologic and Clinical Implications ». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 29 Suppl 1 (avril):S56-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.045>.
- Borst, C., A. P. Hollander, et L. N. Bouman. 1972. « Cardiac Acceleration Elicited by Voluntary Muscle Contractions of Minimal Duration ». *Journal of Applied Physiology* 32 (1):70-77.
- Bougault, V., S. Nottin, S. Noltin, G. Doucende, et P. Obert. 2008. « Tissue Doppler Imaging Reproducibility during Exercise ». *International Journal of Sports Medicine* 29 (5):395-400. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965356>.
- Brown, G.c. 2000. « Nitric Oxide as a Competitive Inhibitor of Oxygen Consumption in the Mitochondrial Respiratory Chain ». *Acta Physiologica Scandinavica* 168 (4):667-74.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00718.x>.
- Brown, Guy C. 2007. « Nitric Oxide and Mitochondria ». *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* 12 (janvier):1024-33.
- Brutsaert, D. L., F. E. Rademakers, et S. U. Sys. 1984. « Triple Control of Relaxation: Implications in Cardiac Disease. » *Circulation* 69 (1):190-96.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.69.1.190>.
- Buckberg, Gerald D., Manuel Castellá, Morteza Gharib, et Saleh Saleh. 2006. « Active Myocyte Shortening during the 'Isovolumetric Relaxation' Phase of Diastole Is Responsible for Ventricular Suction; 'Systolic Ventricular Filling' ». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 29 (avril):S98-106.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.043>.
- Burns, A T, I G McDonald, J D Thomas, A Macisaac, et D Prior. 2008. « Doin' the Twist: New Tools for an Old Concept of Myocardial Function ». *Heart (British Cardiac Society)* 94 (8):978-83. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.120410>.
- Burns, Andrew T, Andre La Gerche, Jan D'hooge, Andrew I MacIsaac, et David L Prior. 2010. « Left Ventricular Strain and Strain Rate: Characterization of the Effect of Load in Human Subjects ». *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 11 (3):283-89. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep214>.
- Burns, Andrew T, Andre La Gerche, Andrew I MacIsaac, et David L Prior. 2008. « Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age ». *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 21 (4):315-20.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.013>.
- Burns, Andrew T, Andre La Gerche, David L Prior, et Andrew I Macisaac. 2009. « Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function ». *JACC. Cardiovascular imaging* 2 (6):709-16. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.01.015>.

- Carrick-Ranson, Graeme, Jeffrey L. Hastings, Paul S. Bhella, Naoki Fujimoto, Shigeki Shibata, M. Dean Palmer, Kara Boyd, Sheryl Livingston, Erika Dijk, et Benjamin D. Levine. 2014. « The Effect of Lifelong Exercise Dose on Cardiovascular Function during Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 116 (7):736-45.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00342.2013>.
- Caselli, Stefano, Riccardo Di Pietro, Fernando M. Di Paolo, Cataldo Pisicchio, Barbara di Giacinto, Emanuele Guerra, Franco Culasso, et Antonio Pelliccia. 2011. « Left Ventricular Systolic Performance Is Improved in Elite Athletes ». *European Journal of Echocardiography* 12 (7):514-19. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer071>.
- Caso, P., A. D'Andrea, M. Galderisi, B. Liccario, S. Severino, L. De Simone, A. Izzo, L. D'Andrea, et N. Mininni. 2000. « Pulsed Doppler Tissue Imaging in Endurance Athletes: Relation between Left Ventricular Preload and Myocardial Regional Diastolic Function ». *The American Journal of Cardiology* 85 (9):1131-36.
- Cerretelli, P., D. Pendergast, W. C. Paganelli, et D. W. Rennie. 1979. « Effects of Specific Muscle Training on VO₂ On-Response and Early Blood Lactate ». *Journal of Applied Physiology* 47 (4):761-69.
- Chapman, Carleton B., Joseph N. Fisher, et Brian J. Sproule. 1960. « BEHAVIOR OF STROKE VOLUME AT REST AND DURING EXERCISE IN HUMAN BEINGS * ». *Journal of Clinical Investigation* 39 (8):1208-13.
- Cheng, C. P., Y. Igarashi, et W. C. Little. 1992. « Mechanism of Augmented Rate of Left Ventricular Filling during Exercise ». *Circulation Research* 70 (1):9-19.
- Chiang, Shuo-Ju, Masao Daimon, Katsuhisa Ishii, Takayuki Kawata, Sakiko Miyazaki, Kuniaki Hirose, Ryoko Ichikawa, et al. 2014. « Assessment of Elevation of and Rapid Change in Left Ventricular Filling Pressure Using a Novel Global Strain Imaging Diastolic Index ». *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 78 (2):419-27.
- Clausen, J. P. 1976. « Circulatory Adjustments to Dynamic Exercise and Effect of Physical Training in Normal Subjects and in Patients with Coronary Artery Disease ». *Progress in Cardiovascular Diseases* 18 (6):459-95.
- Convertino, V A. 1991. « Blood Volume: Its Adaptation to Endurance Training ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 23 (12):1338-48.
- Convertino, Victor A. 2007. « Blood Volume Response to Physical Activity and Inactivity ». *The American Journal of the Medical Sciences* 334 (1):72-79.
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318063c6e4>.
- Cornelissen, Véronique A., et Robert H. Fagard. 2005. « Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure-Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors ». *Hypertension* 46 (4):667-75.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51>.
- Cummin, A R, V I Iyawe, N Mehta, et K B Saunders. 1986. « Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. » *The Journal of Physiology* 370 (janvier):567-83.
- Davis, J. A. 1985. « Anaerobic Threshold: Review of the Concept and Directions for Future Research ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 17 (1):6-21.
- De Cort, S C, J A Innes, T J Barstow, et A Guz. 1991. « Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans. » *The Journal of Physiology* 441 (septembre):501-12.
- Demarle, Alexandre P., Jean J. Slawinski, Laurent P. Laffite, Valéry G. Bocquet, Jean P. Koralsztein, et Veronique L. Billat. 2001. « Decrease of O₂ Deficit Is a Potential

- Factor in Increased Time to Exhaustion after Specific Endurance Training ». *Journal of Applied Physiology* 90 (3):947-53.
- Di Bello, Vitantonio, Gino Santoro, Luigi Talarico, Carmine Di Muro, Maria Teresa Caputo, Davide Giorgi, Alessio Bertini, Massimiliano Bianchi, et Costantino Giusti. 1996. « Left Ventricular Function during Exercise in Athletes and in Sedentary Men »: *Medicine & Science in Sports & Exercise* 28 (2):190-96. <https://doi.org/10.1097/00005768-199602000-00006>.
- Dickhuth, H.-H., A. Nause, J. Staiger, T. Bonzel, et J. Keul. 1983. « Two-Dimensional Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Volume and Stroke Volume of Endurance-Trained Athletes and Untrained Subjects* ». *International Journal of Sports Medicine* 04 (01):21-26. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026011>.
- Donal, Erwan, Thibaud Rozoy, Gaelle Kervio, Frédéric Schnell, Philippe Mabo, et Francois Carré. 2011. « Comparison of the heart function adaptation in trained and sedentary men after 50 and before 35 years of age ». *The American journal of cardiology* 108 (7):1029-37. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.043>.
- Dong, S J, P S Hees, C O Siu, J L Weiss, et E P Shapiro. 2001. « MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau ». *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 281 (5):H2002-2009.
- Doucende, Grégory, Iris Schuster, Thomas Rupp, Aliona Startun, Michel Dauzat, Philippe Obert, et Stéphane Nottin. 2010. « Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects: the key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling ». *Circulation. Cardiovascular imaging* 3 (5):586-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.943522>.
- Ekblom, B. 1968. « Effect of Physical Training on Oxygen Transport System in Man ». *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum* 328:1-45.
- Ekblom, B, P O Astrand, B Saltin, J Stenberg, et B Wallström. 1968. « Effect of Training on Circulatory Response to Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 24 (4):518-28.
- Ekblom, B, et L Hermansen. 1968. « Cardiac Output in Athletes ». *Journal of Applied Physiology* 25 (5):619-25.
- Elstad, Maja, Karin Toska, et Lars Walløe. 2002. « Model simulations of cardiovascular changes at the onset of moderate exercise in humans ». *The Journal of Physiology* 543 (Pt 2):719-28. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.019422>.
- Erickson, H. H., V. S. Bishop, M. B. Kardon, et L. D. Horwitz. 1971. « Left Ventricular Internal Diameter and Cardiac Function during Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 30 (4):473-78.
- Eriksen, M, B A Waaler, L Walløe, et J Wesche. 1990. « Dynamics and Dimensions of Cardiac Output Changes in Humans at the Onset and at the End of Moderate Rhythmic Exercise. » *The Journal of Physiology* 426 (1):423-37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018147>.
- Esch, Ben T, Jessica M Scott, Darren E R Warburton, Richard Thompson, Dylan Taylor, June Cheng Baron, Ian Paterson, et Mark J Haykowsky. 2009. « Left Ventricular Torsion and Untwisting during Exercise in Heart Transplant Recipients ». *The Journal of Physiology* 587 (Pt 10):2375-86. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.170100>.
- Fagraeus, L, et D Linnarsson. 1976. « Autonomic Origin of Heart Rate Fluctuations at the Onset of Muscular Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 40 (5):679-82.
- Ferferieva, V, A Van den Bergh, P Claus, R Jasaityte, P Veulemans, M Pellens, A La Gerche, F Rademakers, P Herijgers, et J D'hooge. 2012. « The Relative Value of Strain and Strain Rate for Defining Intrinsic Myocardial Function ». *American Journal of*

- Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 302 (1):H188-195.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00429.2011>.
- Ferguson, S, N Gledhill, V K Jamnik, C Wiebe, et N Payne. 2001. « Cardiac Performance in Endurance-Trained and Moderately Active Young Women ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33 (7):1114-19.
- Ferst, J. A., et B. R. Chaitman. 1984. « The Electrocardiogram and the Athlete ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 1 (5):390-403.
- Fortney, S. M., C. B. Wenger, J. R. Bove, et E. R. Nadel. 1983. « Effect of Blood Volume on Forearm Venous and Cardiac Stroke Volume during Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 55 (3):884-90.
- Fukuda, Norio, Daisuke Sasaki, Shin'ichi Ishiwata, et Satoshi Kurihara. 2001. « Length Dependence of Tension Generation in Rat Skinned Cardiac Muscle Role of Titin in the Frank-Starling Mechanism of the Heart ». *Circulation* 104 (14):1639-45.
<https://doi.org/10.1161/hc3901.095898>.
- Gaesser, G. A., et D. C. Poole. 1986. « Lactate and Ventilatory Thresholds: Disparity in Time Course of Adaptations to Training ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 61 (3):999-1004.
- . 1996. « The Slow Component of Oxygen Uptake Kinetics in Humans ». *Exercise and Sport Sciences Reviews* 24:35-71.
- Galderisi, Maurizio, Vincenzo Schiano Lomoriello, Alessandro Santoro, Roberta Esposito, Marinella Olibet, Rosa Raia, Matteo Nicola Dario Di Minno, Germano Guerra, Donato Mele, et Gaetano Lombardi. 2010. « Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 23 (11):1190-98. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.07.010>.
- « Gas Exchange in Exercise - Comprehensive Physiology ». s. d. Consulté le 13 novembre 2017. <http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refId-cp030416.html>.
- Gilbert, J. C., et S. A. Glantz. 1989. « Determinants of Left Ventricular Filling and of the Diastolic Pressure-Volume Relation. » *Circulation Research* 64 (5):827-52.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.64.5.827>.
- Gledhill, N, D Cox, et R Jamnik. 1994. « Endurance Athletes' Stroke Volume Does Not Plateau: Major Advantage Is Diastolic Function ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 26 (9):1116-21.
- Granzier, Henk, et Siegfried Labeit. 2002. « Cardiac Titin: An Adjustable Multi-Functional Spring ». *The Journal of Physiology* 541 (2):335-42.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.014381>.
- Grassi, B., L. B. Gladden, C. M. Stary, P. D. Wagner, et M. C. Hogan. 1998. « Peripheral O₂ Diffusion Does Not Affect V(O₂)on-Kinetics in Isolated Insitu Canine Muscle ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 85 (4):1404-12.
- Green, Daniel J., Angela Spence, Nicola Rowley, Dick H. J. Thijssen, et Louise H. Naylor. 2012. « Vascular Adaptation in Athletes: Is There an 'Athlete's Artery'? » *Experimental Physiology* 97 (3):295-304.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058826>.
- Gurev, V, J Constantino, J J Rice, et N A Trayanova. 2010. « Distribution of Electromechanical Delay in the Heart: Insights from a Three-Dimensional Electromechanical Model ». *Biophysical Journal* 99 (3):745-54.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.05.028>.

- Harrison, D. C., A. Goldblatt, E. Braunwald, G. Glick, et D. T. Mason. 1963. « STUDIES ON CARDIAC DIMENSIONS IN INTACT, UNANESTHETIZED MAN. I. DESCRIPTION OF TECHNIQUES AND THEIR VALIDATION. II. EFFECTS OF RESPIRATION. III. EFFECTS OF MUSCULAR EXERCISE ». *Circulation Research* 13 (novembre):448-67.
- Hasegawa, Hiroshi, William C Little, Michiya Ohno, Steffen Brucks, Atsushi Morimoto, Heng-Jie Cheng, et Che-Ping Cheng. 2003. « Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure ». *Journal of the American College of Cardiology* 41 (9):1590-97. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00260-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00260-2).
- Hebestreit, H., S. Kriemler, R. L. Hughson, et O. Bar-Or. 1998. « Kinetics of Oxygen Uptake at the Onset of Exercise in Boys and Men ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 85 (5):1833-41.
- Heinicke, K., B. Wolfarth, P. Winchenbach, B. Biermann, A. Schmid, G. Huber, B. Friedmann, et W. Schmidt. 2001. « Blood Volume and Hemoglobin Mass in Elite Athletes of Different Disciplines ». *International Journal of Sports Medicine* 22 (07):504-12. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17613>.
- Helmes, Michiel, Chee Chew Lim, Ronglih Liao, Ajit Bharti, Lei Cui, et Douglas B Sawyer. 2003. « Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole ». *The Journal of general physiology* 121 (2):97-110.
- Henneman, E. 1985. « The Size-Principle: A Deterministic Output Emerges from a Set of Probabilistic Connections ». *Journal of Experimental Biology* 115 (1):105-12.
- Hickson, R. C., H. A. Bomze, et J. O. Holloszy. 1978. « Faster Adjustment of O₂ Uptake to the Energy Requirement of Exercise in the Trained State ». *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 44 (6):877-81.
- Hickson, R. C., J. M. Hagberg, A. A. Ehsani, et J. O. Holloszy. 1981. « Time Course of the Adaptive Responses of Aerobic Power and Heart Rate to Training ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 13 (1):17-20.
- Hidalgo, Carlos, Chandra Saripalli, et Henk L. Granzier. 2014. « Effect of exercise training on post-translational and post-transcriptional regulation of titin stiffness in striated muscle of wild type and IG KO mice ». *Archives of Biochemistry and Biophysics, Biophysical and Biomechanical Properties of Myofilament Proteins*, 552-553:100-107. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.02.010>.
- Higginbotham, M B, K G Morris, R S Williams, P A McHale, R E Coleman, et F R Cobb. 1986. « Regulation of Stroke Volume during Submaximal and Maximal Upright Exercise in Normal Man ». *Circulation Research* 58 (2):281-91.
- Hill, David W., David C. Poole, et Jimmy C. Smith. 2002. « The Relationship between Power and the Time to Achieve .VO₂(max) ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 34 (4):709-14.
- Hollander, A. P., et L. N. Bouman. 1975. « Cardiac Acceleration in Man Elicited by a Muscle-Heart Reflex ». *Journal of Applied Physiology* 38 (2):272-78.
- Hollekim-Strand, Siri Marte, Sigve Fredrik Høydahl, Turid Follestad, Håvard Dalen, Marit Rokne Bjørngaas, Ulrik Wisløff, et Charlotte Björk Ingul. 2016. « Exercise Training Normalizes Timing of Left Ventricular Untwist Rate, but Not Peak Untwist Rate, in Individuals with Type 2 Diabetes and Diastolic Dysfunction: A Pilot Study ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, mars. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.005>.
- Hopper, M K, A R Coggan, et E F Coyle. 1988. « Exercise Stroke Volume Relative to Plasma-Volume Expansion ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 64 (1):404-8.

- Hughson, R. L. s. d. « Exploring Cardiorespiratory Control Mechanisms through Gas Exchange Dynamics. » *Medicine and Science in Sports and Exercise* 22 (1):72-79.
- Hughson, R. L., et M. Morrissey. 1982. « Delayed Kinetics of Respiratory Gas Exchange in the Transition from Prior Exercise ». *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 52 (4):921-29.
- Hurrell, David G., Rick A. Nishimura, Duane M. Ilstrup, et Christopher P. Appleton. 1997. « Utility of Preload Alteration in Assessment of Left Ventricular Filling Pressure by Doppler Echocardiography: A Simultaneous Catheterization and Doppler Echocardiographic Study ». *Journal of the American College of Cardiology* 30 (2):459-67. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00184-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00184-8).
- « Influence of recombinant human erythropoietin treatment on pulmonary O₂ uptake kinetics during exercise in humans - Wilkerson - 2005 - The Journal of Physiology - Wiley Online Library ». s. d. Consulté le 8 septembre 2017. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2005.089920/abstract;jsessionid=BC3DC4BB827E0E533217A315A40A85A3.f04t01>.
- Inman, M. D., R. L. Hughson, K. H. Weisiger, et G. D. Swanson. 1987. « Estimate of Mean Tissue O₂ Consumption at Onset of Exercise in Males ». *Journal of Applied Physiology* 63 (4):1578-85.
- Ishida, Y., J. S. Meisner, K. Tsujioka, J. I. Gallo, C. Yoran, R. W. Frater, et E. L. Yellin. 1986. « Left Ventricular Filling Dynamics: Influence of Left Ventricular Relaxation and Left Atrial Pressure. » *Circulation* 74 (1):187-96. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.1.187>.
- Jenkins, Carly, Kristen Bricknell, Lizelle Hanekom, et Thomas H. Marwick. 2004. « Reproducibility and Accuracy of Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Parameters Using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography ». *Journal of the American College of Cardiology* 44 (4):878-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.050>.
- Jones, A. M., et H. Carter. 2000. « The Effect of Endurance Training on Parameters of Aerobic Fitness ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 29 (6):373-86.
- Jones, Andrew M., et Mark Burnley. 2009. « Oxygen Uptake Kinetics: An Underappreciated Determinant of Exercise Performance ». *International Journal of Sports Physiology and Performance* 4 (4):524-32.
- Jones, Andrew M., Daryl P. Wilkerson, Fred DiMenna, Jonathan Fulford, et David C. Poole. 2008. « Muscle Metabolic Responses to Exercise above and below the “Critical Power” Assessed Using ³¹P-MRS ». *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 294 (2):R585-93. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00731.2007>.
- Jones, Andrew M., Daryl P. Wilkerson, Katrien Koppo, Sally Wilmshurst, et Iain T. Campbell. 2003. « Inhibition of Nitric Oxide Synthase by L-NAME Speeds Phase II Pulmonary $\dot{V}O_2$ Kinetics in the Transition to Moderate-Intensity Exercise in Man ». *The Journal of Physiology* 552 (1):265-72. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.045799>.
- Jones, Andrew M., Daryl P. Wilkerson, Sally Wilmshurst, et Iain T. Campbell. 2004. « Influence of L-NAME on Pulmonary O₂ Uptake Kinetics during Heavy-Intensity Cycle Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 96 (3):1033-38. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00381.2003>.
- Jones, W. B., R. N. Finchum, R. O. Russell, et T. J. Reeves. 1970. « Transient Cardiac Output Response to Multiple Levels of Supine Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 28 (2):183-89.

- Kalliokoski, K. K., M. S. Laaksonen, J. Knuuti, et P. Nuutila. 2003. « Perfusion Distribution between and within Muscles during Intermittent Static Exercise in Endurance-Trained and Untrained Men ». *International Journal of Sports Medicine* 24 (6):400-403. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41179>.
- Kalliokoski, Kari K., Vesa Oikonen, Teemu O. Takala, Hannu Sipilä, Juhani Knuuti, et Pirjo Nuutila. 2001. « Enhanced Oxygen Extraction and Reduced Flow Heterogeneity in Exercising Muscle in Endurance-Trained Men ». *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 280 (6):E1015-21.
- Kanstrup, I. L., J. Marving, et P. F. Hoiland-Carlsen. 1992. « Acute Plasma Expansion: Left Ventricular Hemodynamics and Endocrine Function during Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 73 (5):1791-96.
- Kauer, Floris, Bas M. van Dalen, Michelle Michels, Arend F. L. Schinkel, Wim B. Vletter, Marjon van Slegtenhorst, Osama I. I. Soliman, et Marcel L. Geleijnse. 2016. « Delayed and Decreased LV Untwist and Unstrain Rate in Mutation Carriers for Hypertrophic Cardiomyopathy ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, décembre. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew213>.
- Kemps, Hareld M., Goof Schep, Maria L. Zonderland, Eric J. Thijssen, Wouter R. De Vries, Bart Wessels, Pieter A. Doevendans, et Pieter F. Wijn. 2010. « Are Oxygen Uptake Kinetics in Chronic Heart Failure Limited by Oxygen Delivery or Oxygen Utilization? ». *International Journal of Cardiology* 142 (2):138-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.088>.
- Keren, G., J. S. Meisner, J. Sherez, E. L. Yellin, et S. Laniado. 1986. « Interrelationship of Mid-Diastolic Mitral Valve Motion, Pulmonary Venous Flow, and Transmitral Flow. ». *Circulation* 74 (1):36-44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.1.36>.
- Keren, G., E. H. Sonnenblick, et T. H. LeJemtel. 1988. « Mitral Anulus Motion. Relation to Pulmonary Venous and Transmitral Flows in Normal Subjects and in Patients with Dilated Cardiomyopathy. ». *Circulation* 78 (3):621-29. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.78.3.621>.
- Kindig, Casey A., Paul McDonough, Howard H. Erickson, et David C. Poole. 2001. « Effect of L-NAME on Oxygen Uptake Kinetics during Heavy-Intensity Exercise in the Horse ». *Journal of Applied Physiology* 91 (2):891-96.
- . 2002. « Nitric Oxide Synthase Inhibition Speeds Oxygen Uptake Kinetics in Horses during Moderate Domain Running ». *Respiratory Physiology & Neurobiology* 132 (2):169-78.
- King, G J, R T Murphy, I Almontaser, K Bennett, E Ho, et A S Brown. 2008. « Alterations in Myocardial Stiffness in Elite Athletes Assessed by a New Doppler Index ». *Heart (British Cardiac Society)* 94 (10):1323-25. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.142083>.
- Klausen, K., N. H. Secher, J. P. Clausen, O. Hartling, et J. Trap-Jensen. 1982. « Central and Regional Circulatory Adaptations to One-Leg Training ». *Journal of Applied Physiology* 52 (4):976-83.
- Koga, Shunsaku, Tomoyuki Shiojiri, Manabu Shibasaki, Yoshiyuki Fukuba, Yoshiyuki Fukuoka, et Narihiko Kondo. 1996. « Kinetics of oxygen uptake and cardiac output at onset of arm exercise ». *Respiration Physiology* 103 (2):195-202. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(95\)00082-8](https://doi.org/10.1016/0034-5687(95)00082-8).
- Krip, B, N Gledhill, V Jamnik, et D Warburton. 1997. « Effect of Alterations in Blood Volume on Cardiac Function during Maximal Exercise ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29 (11):1469-76.

- Ladeiras-Lopes, Ricardo, João Ferreira-Martins, et Adelino F. Leite-Moreira. 2009. « Acute neurohumoral modulation of diastolic function ». *Peptides* 30 (2):419-25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.10.018>.
- Lador, Frédéric, Marcel Azabji Kenfack, Christian Moia, Michela Cautero, Denis R Morel, Carlo Capelli, et Guido Ferretti. 2006. « Simultaneous Determination of the Kinetics of Cardiac Output, Systemic O₂ Delivery, and Lung O₂ Uptake at Exercise Onset in Men ». *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290 (4):R1071-1079. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00366.2005>.
- Lador, Frédéric, Enrico Tam, Marcel Azabji Kenfack, Michela Cautero, Christian Moia, Denis R. Morel, Carlo Capelli, et Guido Ferretti. 2008. « Phase I Dynamics of Cardiac Output, Systemic O₂ Delivery, and Lung O₂ Uptake at Exercise Onset in Men in Acute Normobaric Hypoxia ». *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 295 (2):R624-32. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00797.2007>.
- Lang, Roberto M., Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, et al. 2005. « Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology ». *Journal of the American Society of Echocardiography* 18 (12):1440-63. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>.
- Layland, Joanne, David J Grieve, Alison C Cave, Emma Sparks, R John Solaro, et Ajay M Shah. 2004. « Essential role of troponin I in the positive inotropic response to isoprenaline in mouse hearts contracting auxotonically ». *The Journal of Physiology* 556 (Pt 3):835-47. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.061176>.
- Lee, Leanna S, Justin A Mariani, Zion Sasson, et Jack M Goodman. 2012. « Exercise with a twist: left ventricular twist and recoil in healthy young and middle-aged men, and middle-aged endurance-trained men ». *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 25 (9):986-93. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.05.018>.
- Leitman, Marina, Peter Lysyansky, Stanislav Sidenko, Vladimir Shir, Eli Peleg, Michal Binenbaum, Edo Kaluski, Ricardo Krakover, et Zvi Vered. 2004. « Two-Dimensional Strain-a Novel Software for Real-Time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 17 (10):1021-29. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019>.
- Levine, B. D., L. D. Lane, J. C. Buckey, D. B. Friedman, et C. G. Blomqvist. 1991. « Left Ventricular Pressure-Volume and Frank-Starling Relations in Endurance Athletes. Implications for Orthostatic Tolerance and Exercise Performance. » *Circulation* 84 (3):1016-23. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.3.1016>.
- Levy, W. C., M. D. Cerqueira, I. B. Abrass, R. S. Schwartz, et J. R. Stratton. 1993. « Endurance Exercise Training Augments Diastolic Filling at Rest and during Exercise in Healthy Young and Older Men ». *Circulation* 88 (1):116-26.
- LeWinter, Martin M, et Henk Granzier. 2010. « Cardiac Titin: A Multifunctional Giant ». *Circulation* 121 (19):2137-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171>.
- Libonati, J. R. 1999. « Myocardial Diastolic Function and Exercise ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 31 (12):1741-47.

- Loeppky, J. A., E. R. Greene, D. E. Hoekenga, A. Caprihan, et U. C. Luft. 1981. « Beat-by-Beat Stroke Volume Assessment by Pulsed Doppler in Upright and Supine Exercise ». *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 50 (6):1173-82.
- Macdonald, Maureen, Preben K. Pedersen, et Richard L. Hughson. 1997. « Acceleration of V̇_o 2kinetics in Heavy Submaximal Exercise by Hyperoxia and Prior High-Intensity Exercise ». *Journal of Applied Physiology* 83 (4):1318-25.
- Magder, S. 2016. « Volume and Its Relationship to Cardiac Output and Venous Return ». *Critical Care (London, England)* 20 (septembre):271. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1438-7>.
- Mamidi, Ranganath, Jiayang Li, Kenneth S. Gresham, et Julian E. Stelzer. 2014. « Cardiac Myosin Binding Protein-C: A Novel Sarcomeric Target for Gene Therapy ». *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 466 (2):225-30. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1412-z>.
- Masuyama, T., J. M. Lee, K. Yamamoto, J. Tanouchi, M. Hori, et T. Kamada. 1992. « Analysis of Pulmonary Venous Flow Velocity Patterns in Hypertensive Hearts: Its Complementary Value in the Interpretation of Mitral Flow Velocity Patterns ». *American Heart Journal* 124 (4):983-94.
- Maufrais, Claire, G. Doucende, T. Rupp, M. Dauzat, P. Obert, S. Nottin, et I. Schuster. 2017. « Left ventricles of aging athletes: better untwisters but not more relaxed during exercise ». *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1133-y>.
- Maufrais, Claire, Iris Schuster, Grégory Doucende, Damien Vitiello, Thomas Rupp, Michel Dauzat, Philippe Obert, et Stéphane Nottin. 2014. « Endurance Training Minimizes Age-Related Changes of Left Ventricular Twist-Untwist Mechanics ». *Journal of the American Society of Echocardiography* 27 (11):1208-15. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.007>.
- McKay, Bryon R., Donald H. Paterson, et John M. Kowalchuk. 2009. « Effect of Short-Term High-Intensity Interval Training vs. Continuous Training on O₂ Uptake Kinetics, Muscle Deoxygenation, and Exercise Performance ». *Journal of Applied Physiology* 107 (1):128-38. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90828.2008>.
- Mehta, Nawzer, Vincent I. Iyawe, Andrew R. C. Cummin, Susan Bayley, Kenneth B. Saunders, et E. David Bennett. 1985. « Validation of a Doppler Technique for Beat-to-Beat Measurement of Cardiac Output ». *Clinical Science* 69 (4):377-82. <https://doi.org/10.1042/cs0690377>.
- Methawasin, Mei, Kirk R Hutchinson, Eun-Jeong Lee, John E Smith 3rd, Chandra Saripalli, Carlos G Hidalgo, Coen A C Ottenheijm, et Henk Granzier. 2014. « Experimentally Increasing Titin Compliance in a Novel Mouse Model Attenuates the Frank-Starling Mechanism but Has a Beneficial Effect on Diastole ». *Circulation* 129 (19):1924-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005610>.
- Monte, Ines Paola, Sarah Mangiafico, Sergio Buccheri, Vera Elena Bottari, Vincenzo Lavanco, Antonio Andrea Arcidiacono, Stefano Leggio, Wanda Deste, et Corrado Tamburino. 2014. « Myocardial Deformational Adaptations to Different Forms of Training: A Real-Time Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic Study ». *Heart and Vessels*, mai, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0520-9>.
- Mor-Avi, Victor, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Marek Belohlavek, Nuno Miguel Cardim, Geneviève Derumeaux, Maurizio Galderisi, et al. 2011. « Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications

- Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 24 (3):277-313. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>.
- Mori, H., S. Ishikawa, S. Kojima, J. Hayashi, Y. Watanabe, J. I. Hoffman, et H. Okino. 1993. « Increased Responsiveness of Left Ventricular Apical Myocardium to Adrenergic Stimuli ». *Cardiovascular Research* 27 (2):192-98.
- Mortensen, Stefan P., Rasmus Damsgaard, Ellen A. Dawson, Niels H. Secher, et José González-Alonso. 2008. « Restrictions in Systemic and Locomotor Skeletal Muscle Perfusion, Oxygen Supply and VO₂ during High-Intensity Whole-Body Exercise in Humans ». *The Journal of Physiology* 586 (10):2621-35. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.149401>.
- Mulvany, M. J., O. K. Hansen, et C. Aalkjaer. 1978. « Direct Evidence That the Greater Contractility of Resistance Vessels in Spontaneously Hypertensive Rats Is Associated with a Narrowed Lumen, a Thickened Media, and an Increased Number of Smooth Muscle Cell Layers. » *Circulation Research* 43 (6):854-64. <https://doi.org/10.1161/01.RES.43.6.854>.
- Murias, Juan M., John M. Kowalchuk, et Donald H. Paterson. 2010. « Speeding of $\dot{V}O_2$ Kinetics with Endurance Training in Old and Young Men Is Associated with Improved Matching of Local O₂ Delivery to Muscle O₂ Utilization ». *Journal of Applied Physiology* 108 (4):913-22. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01355.2009>.
- . 2011. « Speeding of VO₂ Kinetics in Response to Endurance-Training in Older and Young Women ». *European Journal of Applied Physiology* 111 (2):235-43. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1649-6>.
- Nagueh, S F, K J Middleton, H A Kopelen, W A Zoghbi, et M A Quiñones. 1997. « Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures ». *Journal of the American College of Cardiology* 30 (6):1527-33.
- Nagueh, Sherif F, Huabin Sun, Helen A Kopelen, Katherine J Middleton, et Dirar S Khoury. 2001. « Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler ». *Journal of the American College of Cardiology* 37 (1):278-85. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01056-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01056-1).
- Nakai, Hiromi, Masaaki Takeuchi, Tomoko Nishikage, Michiko Kokumai, Shinichiro Otani, et Roberto M Lang. 2006. « Effect of aging on twist-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging ». *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 19 (7):880-85. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.02.007>.
- Neves, João S., André M. Leite-Moreira, Manuel Neiva-Sousa, João Almeida-Coelho, Ricardo Castro-Ferreira, et Adelino F. Leite-Moreira. 2016. « Acute Myocardial Response to Stretch: What We (don't) Know ». *Frontiers in Physiology* 6 (janvier). <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00408>.
- Nishimura, RICK A., PHILIPPE R. Housmans, LIV K. Hatle, et A. JAMIL Tajik. 1989. « Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part I. Physiologic and Pathophysiologic Features* *Part II will review the use of Doppler echocardiography in evaluating diastolic function from a clinical perspective. » *Mayo Clinic Proceedings* 64 (1):71-81. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65305-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65305-1).
- Nobrega, A. C., J. W. Williamson, et J. H. Mitchell. 1995. « Left Ventricular Volumes and Hemodynamic Responses at Onset of Dynamic Exercise with Reduced Venous Return ». *Journal of Applied Physiology* 79 (5):1405-10.

- Norton, James M. 2001. « Toward Consistent Definitions for Preload and Afterload ». *Advances in Physiology Education* 25 (1):53-61.
- Notomi, Yuichi, Peter Lysyansky, Randolph M Setser, Takahiro Shiota, Zoran B Popović, Maureen G Martin-Miklovic, Joan A Weaver, et al. 2005. « Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging ». *Journal of the American College of Cardiology* 45 (12):2034-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.082>.
- Notomi, Yuichi, Maureen G Martin-Miklovic, Stephanie J Oryszak, Takahiro Shiota, Dimitri Deserranno, Zoran B Popovic, Mario J Garcia, Neil L Greenberg, et James D Thomas. 2006. « Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging ». *Circulation* 113 (21):2524-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596502>.
- Notomi, Yuichi, Zoran B Popovic, Hirotugu Yamada, Don W Wallick, Maureen G Martin, Stephanie J Oryszak, Takahiro Shiota, Neil L Greenberg, et James D Thomas. 2008. « Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction ». *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 294 (1):H505-513. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00975.2007>.
- Nottin, S, G Doucende, I Schuster-Beck, M Dauzat, et P Obert. 2008. « Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart ». *The Journal of physiology* 586 (Pt 19):4721-33. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.156323>.
- Nottin, Stéphane, Grégory Doucende, Iris Schuster, Stéphane Tanguy, Michel Dauzat, et Philippe Obert. 2009. « Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes ». *Circulation. Cardiovascular imaging* 2 (4):323-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.811273>.
- Nottin, Stéphane, Long-Dang Nguyen, Mohamed Terbah, et Philippe Obert. 2004. « Left ventricular function in endurance-trained children by tissue Doppler imaging ». *Medicine and science in sports and exercise* 36 (9):1507-13.
- Opdahl, Anders, Thomas Helle-Valle, Helge Skulstad, et Otto A. Smiseth. 2015. « Strain, Strain Rate, Torsion, and Twist: Echocardiographic Evaluation ». *Current Cardiology Reports* 17 (3):568. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0568-x>.
- Opdahl, Anders, Espen W Remme, Thomas Helle-Valle, Thor Edvardsen, et Otto A Smiseth. 2012. « Myocardial Relaxation, Restoring Forces, and Early-Diastolic Load Are Independent Determinants of Left Ventricular Untwisting Rate ». *Circulation* 126 (12):1441-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080861>.
- Parmley, W. W., et L. Chuck. 1973. « Length-Dependent Changes in Myocardial Contractile State ». *The American Journal of Physiology* 224 (5):1195-99.
- Patterson, S. W., et E. H. Starling. 1914. « On the mechanical factors which determine the output of the ventricles ». *The Journal of Physiology* 48 (5):357-79.
- Pelliccia, A, B J Maron, A Spataro, M A Proschan, et P Spirito. 1991. « The Upper Limit of Physiologic Cardiac Hypertrophy in Highly Trained Elite Athletes ». *The New England Journal of Medicine* 324 (5):295-301. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101313240504>.
- Pelliccia, Antonio. 1999. « Physiologic Left Ventricular Cavity Dilatation in Elite Athletes ». *Annals of Internal Medicine* 130 (1):23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-1-199901050-00005>.
- Phillips, S. M., H. J. Green, M. J. MacDonald, et R. L. Hughson. 1995. « Progressive Effect of Endurance Training on VO₂ Kinetics at the Onset of Submaximal Exercise ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 79 (6):1914-20.

- Pluim, B M, A H Zwinderman, A van der Laarse, et E E van der Wall. 2000. « The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function ». *Circulation* 101 (3):336-44.
- Poole, D. C., S. A. Ward, G. W. Gardner, et B. J. Whipp. 1988. « Metabolic and Respiratory Profile of the Upper Limit for Prolonged Exercise in Man ». *Ergonomics* 31 (9):1265-79. <https://doi.org/10.1080/00140138808966766>.
- Poole, David C., Daniel M. Hirai, Steven W. Copp, et Timothy I. Musch. 2012. « Muscle Oxygen Transport and Utilization in Heart Failure: Implications for Exercise (in)Tolerance ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 302 (5):H1050-1063. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00943.2011>.
- Poole, David C, et Andrew M Jones. 2012. « Oxygen Uptake Kinetics ». *Comprehensive Physiology* 2 (2):933-96. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100072>.
- Powers, S. K., S. Dodd, et R. E. Beadle. 1985. « Oxygen Uptake Kinetics in Trained Athletes Differing in VO₂max ». *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 54 (3):306-8.
- Prabhu, S. D., et G. L. Freeman. 1992. « Kinetics of Restitution of Left Ventricular Relaxation. » *Circulation Research* 70 (1):29-38. <https://doi.org/10.1161/01.RES.70.1.29>.
- Prasad, Anand, Zoran B Popovic, Armin Arbab-Zadeh, Qi Fu, Dean Palmer, Erika Dijk, Neil L Greenberg, Mario J Garcia, James D Thomas, et Benjamin D Levine. 2007. « The Effects of Aging and Physical Activity on Doppler Measures of Diastolic Function ». *The American Journal of Cardiology* 99 (12):1629-36. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.050>.
- Pringle, Jamie S. M., et Andrew M. Jones. 2002. « Maximal Lactate Steady State, Critical Power and EMG during Cycling ». *European Journal of Applied Physiology* 88 (3):214-26. <https://doi.org/10.1007/s00421-002-0703-4>.
- Qin, Jian Xin, Michael Jones, Takahiro Shiota, Neil L Greenberg, Hiroyuki Tsujino, Michael S Firstenberg, Pankaj C Gupta, et al. 2000. « Validation of real-time three-dimensional echocardiography for quantifying left ventricular volumes in the presence of a left ventricular aneurysm: in vitro and in vivo studies ». *Journal of the American College of Cardiology* 36 (3):900-907. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00793-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00793-2).
- Reindell, H., H. Roskamm, et H. Steim. 1960. « [The heart and blood circulation in athletes] ». *Die Medizinische Welt* 31 (juillet):1557-63.
- Robotham, J L, M Takata, M Berman, et Y Harasawa. 1991. « Ejection Fraction Revisited ». *Anesthesiology* 74 (1):172-83.
- Roskamm, H., H. Reindell, K. Musshoff, et K. Koenig. 1961. « [Relations between heart size and physical efficiency in male and female athletes in comparison with normal male and female subjects. III] ». *Archiv Fur Kreislaufforschung* 35 (mai):67-102.
- Rossiter, Harry B. 2011. « Exercise: Kinetic Considerations for Gas Exchange ». *Comprehensive Physiology* 1 (1):203-44. <https://doi.org/10.1002/cphy.c090010>.
- Rowell, L. B. 1974. « Human Cardiovascular Adjustments to Exercise and Thermal Stress. » *Physiological Reviews* 54 (1):75-159.
- Rowell, Loring B. 1993. *Human Cardiovascular Control*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Rushmer, R. F. 1959. « Constancy of Stroke Volume in Ventricular Responses to Exertion ». *The American Journal of Physiology* 196 (4):745-50.
- Saltin, B., G. Blomqvist, J. H. Mitchell, R. L. Johnson, K. Wildenthal, et C. B. Chapman. 1968. « Response to Exercise after Bed Rest and after Training ». *Circulation* 38 (5 Suppl):VII1-78.

- Saltin, B., K. Nazar, D. L. Costill, E. Stein, E. Jansson, B. Essén, et D. Gollnick. 1976. « The Nature of the Training Response; Peripheral and Central Adaptations of One-Legged Exercise ». *Acta Physiologica Scandinavica* 96 (3):289-305.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1976.tb10200.x>.
- Saltin, B., et L. B. Rowell. 1980. « Functional Adaptations to Physical Activity and Inactivity ». *Federation Proceedings* 39 (5):1506-13.
- Schairer, J R, P D Stein, S Keteyian, F Fedel, J Ehrman, M Alam, J W Henry, et T Shaw. 1992. « Left Ventricular Response to Submaximal Exercise in Endurance-Trained Athletes and Sedentary Adults ». *The American Journal of Cardiology* 70 (9):930-33.
- Schuster, Iris, Gilles Jacques Thöni, Stéphane Edérhy, Guillaume Walther, Stéphane Nottin, Agnès Vinet, Franck Boccara, et al. 2008. « Subclinical Cardiac Abnormalities in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Receiving Antiretroviral Therapy ». *The American Journal of Cardiology* 101 (8):1213-17.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.073>.
- Sengupta, Partho P., Bijoy K. Khandheria, et Jagat Narula. 2008. « Twist and Untwist Mechanics of the Left Ventricle ». *Heart Failure Clinics* 4 (3):315-24.
<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.001>.
- Simsek, Ziya, M Hakan Tas, Husnu Degirmenci, A Gokhan Yazıcı, Emrah Ipek, Hakan Duman, Fuat Gundogdu, Sule Karakelleoglu, et Huseyin Senocak. 2013. « Speckle Tracking Echocardiographic Analysis of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions of Young Elite Athletes with Eccentric and Concentric Type of Cardiac Remodeling ». *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, juin.
<https://doi.org/10.1111/echo.12263>.
- Smith, C. G., et A. M. Jones. 2001. « The Relationship between Critical Velocity, Maximal Lactate Steady-State Velocity and Lactate Turnpoint Velocity in Runners ». *European Journal of Applied Physiology* 85 (1-2):19-26.
<https://doi.org/10.1007/s004210100384>.
- Solaro, R. John. 2011. *Regulation of Cardiac Contractility*. Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54078/>.
- Solomon, S. B., P. Barbier, et S. A. Glantz. 1999. « Changes in Porcine Transmitral Flow Velocity Pattern and Its Diastolic Determinants during Partial Coronary Occlusion ». *Journal of the American College of Cardiology* 33 (3):854-66.
- Sonnenblick, E H, E Braunwald, J F Williams, et G Glick. 1965. « Effects of exercise on myocardial force-velocity relations in intact unanesthetized man: relative roles of changes in heart rate, sympathetic activity, and ventricular dimensions. » *Journal of Clinical Investigation* 44 (12):2051-62.
- Spirito, P, A Pelliccia, M A Proschan, M Granata, A Spataro, P Bellone, G Caselli, A Biffi, C Vecchio, et B J Maron. 1994. « Morphology of the “Athlete’s Heart” Assessed by Echocardiography in 947 Elite Athletes Representing 27 Sports ». *The American Journal of Cardiology* 74 (8):802-6.
- Stöhr, Eric J, José González-Alonso, et Rob Shave. 2011. « Left Ventricular Mechanical Limitations to Stroke Volume in Healthy Humans during Incremental Exercise ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 301 (2):H478-487. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00314.2011>.
- Stöhr, Eric J., Barry McDonnell, Jane Thompson, Keeron Stone, Tom Bull, Rory Houston, John Cockcroft, et Rob Shave. 2012. « Left Ventricular Mechanics in Humans with High Aerobic Fitness: Adaptation Independent of Structural Remodelling, Arterial

- Haemodynamics and Heart Rate ». *The Journal of Physiology* 590 (9):2107-19.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227850>.
- Stratton, J. R., W. C. Levy, M. D. Cerqueira, R. S. Schwartz, et I. B. Abrass. 1994.
 « Cardiovascular Responses to Exercise. Effects of Aging and Exercise Training in Healthy Men ». *Circulation* 89 (4):1648-55.
- Taber, Larry A., Ming Yang, et W. William Podszus. 1996. « Mechanics of ventricular torsion ». *Journal of Biomechanics* 29 (6):745-52. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(95\)00129-8](https://doi.org/10.1016/0021-9290(95)00129-8).
- Takeuchi, Masaaki, William B Borden, Hiromi Nakai, Tomoko Nishikage, Michiko Kokumai, Toshiki Nagakura, Shinichiro Otani, et Roberto M Lang. 2007. « Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging ». *European heart journal* 28 (22):2756-62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm440>.
- Tombe, Pieter P de. 2003. « Cardiac myofilaments: mechanics and regulation ». *Journal of Biomechanics, Cardiovascular Biomechanics*, 36 (5):721-30.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(02\)00450-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(02)00450-5).
- Torrent-Guasp, Francisco, Manel Ballester, Gerald D. Buckberg, Francesc Carreras, Albert Flotats, Ignasi Carrió, Ana Ferreira, Louis E. Samuels, et Jagat Narula. 2001. « Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122 (2):389-92.
<https://doi.org/10.1067/mtc.2001.113745>.
- Torrent-Guasp, Francisco, Mladen J. Kocica, Antonio Corno, Masashi Komeda, James Cox, A. Flotats, Manel Ballester-Rodes, et Francesc Carreras-Costa. 2004. « Systolic Ventricular Filling ». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 25 (3):376-86.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.020>.
- Urhausen, A., et W. Kindermann. 1999. « Sports-Specific Adaptations and Differentiation of the Athlete's Heart ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 28 (4):237-44.
- Utomi, Victor, David Oxborough, Greg P Whyte, John Somauroo, Sanjay Sharma, Rob Shave, Greg Atkinson, et Keith George. 2013. « Systematic Review and Meta-Analysis of Training Mode, Imaging Modality and Body Size Influences on the Morphology and Function of the Male Athlete's Heart ». *Heart (British Cardiac Society)*, mars. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303465>.
- Van Dalen, Bas M, Osama I I Soliman, Wim B Vletter, Folkert J ten Cate, et Marcel L Geleijnse. 2008. « Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography ». *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 295 (4):H1705-1711.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00513.2008>.
- vanDalen, Bas M., Wim B. Vletter, Osama I. I. Soliman, Folkert J. ten Cate, et Marcel L. Geleijnse. 2008. « Importance of Transducer Position in the Assessment of Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography ». *Journal of the American Society of Echocardiography* 21 (8):895-98. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.001>.
- Vanhatalo, Anni, Jonathan H. Doust, et Mark Burnley. 2008. « A 3-Min All-out Cycling Test Is Sensitive to a Change in Critical Power ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40 (9):1693-99. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318177871a>.
- Vatner, Stephen F., Dean Franklin, Charles B. Higgins, Thomas Patrick, et Eugene Braunwald. 1972. « Left Ventricular Response to Severe Exertion in Untethered Dogs ». *Journal of Clinical Investigation* 51 (12):3052-60.

- Vella, C. A., et R. A. Robergs. 2005. « A Review of the Stroke Volume Response to Upright Exercise in Healthy Subjects ». *British Journal of Sports Medicine* 39 (4):190-95.
<https://doi.org/10.1136/bjsm.2004.013037>.
- Vinereanu, Dragos, Nicolae Florescu, Nicholas Sculthorpe, Ann C Tweddel, Michael R Stephens, et Alan G Fraser. 2002. « Left Ventricular Long-Axis Diastolic Function Is Augmented in the Hearts of Endurance-Trained Compared with Strength-Trained Athletes ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 103 (3):249-57.
<https://doi.org/10.1042/>.
- Vinet, A, S Nottin, A M Lecoq, P Guenon, et P Obert. 2001. « Reproducibility of Cardiac Output Measurements by Doppler Echocardiography in Prepubertal Children and Adults ». *International Journal of Sports Medicine* 22 (6):437-41.
<https://doi.org/10.1055/s-2001-16241>.
- Vitarelli, Antonio, Lidia Capotosto, Giuseppe Placanica, Fiorella Caranci, Mario Pergolini, Francesco Zardo, Francesco Martino, Stefania De Chiara, et Massimo Vitarelli. 2013. « Comprehensive Assessment of Biventricular Function and Aortic Stiffness in Athletes with Different Forms of Training by Three-Dimensional Echocardiography and Strain Imaging ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 14 (10):1010-20. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes298>.
- Vitarelli, Antonio, Miguel Cortes Morichetti, Lidia Capotosto, Valentina De Cicco, Serafino Ricci, Fiorella Caranci, et Massimo Vitarelli. 2013. « Utility of Strain Echocardiography at Rest and After Stress Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia ». *The American journal of cardiology*, février.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.279>.
- Wang, Jianwen, Dirar S. Khoury, Vinay Thohan, Guillermo Torre-Amione, et Sherif F. Nagueh. 2007. « Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures ». *Circulation* 115 (11):1376-83.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662882>.
- Warburton, D. E., M. J. Haykowsky, H. A. Quinney, D. Blackmore, K. K. Teo, et D. P. Hume. 2002. « Myocardial Response to Incremental Exercise in Endurance-Trained Athletes: Influence of Heart Rate, Contractility and the Frank-Starling Effect ». *Experimental Physiology* 87 (5):613-22.
- Weiner, Rory B, Arthur E Weyman, Abigail May Khan, Jason S Reingold, Annabel A Chen-Tournoux, Marielle Scherrer-Crosbie, Michael H Picard, Thomas J Wang, et Aaron L Baggish. 2010. « Preload Dependency of Left Ventricular Torsion: The Impact of Normal Saline Infusion ». *Circulation. Cardiovascular Imaging* 3 (6):672-78.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.932921>.
- Weltman, A., et V. Katch. 1976. « Min-by-Min Respiratory Exchange and Oxygen Uptake Kinetics during Steady-State Exercise in Subjects of High and Low Max VO₂ ». *Research Quarterly* 47 (3):490-98.
- Whipp, B J, S A Ward, N Lamarra, J A Davis, et K Wasserman. 1982. « Parameters of Ventilatory and Gas Exchange Dynamics during Exercise ». *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 52 (6):1506-13.
- Wilkerson, Daryl P., Iain T. Campbell, et Andrew M. Jones. 2004. « Influence of Nitric Oxide Synthase Inhibition on Pulmonary O₂ Uptake Kinetics during Supra-Maximal Exercise in Humans ». *The Journal of Physiology* 561 (2):623-35.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.071894>.
- Yoshida, T., K. Yamamoto, et M. Udo. 1993. « Relationship between Cardiac Output and Oxygen Uptake at the Onset of Exercise ». *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 66 (2):155-60.

Zhou, B, R K Conlee, R Jensen, G W Fellingham, J D George, et A G Fisher. 2001. « Stroke Volume Does Not Plateau during Graded Exercise in Elite Male Distance Runners ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33 (11):1849-54.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

1. Figures

Figure 1 – A : Mesure cycle à cycle d’une cinétique de VO_2 alvéolaire lors d’une transition repos - effort d’intensité modérée sur ergomètre. B : graphique représentant les propriétés fondamentales de la réponse de VO_2 avec un modèle mono-exponentiel.....

Figure 2 – Cinétiques de VO_2 lors de transitions repos-effort dans les quatre domaines d’intensités.

Figure 3 – Facteurs limitants des cinétiques de VO_2

Figure 4 – Indépendance et dépendance des cinétiques de VO_2 aux apports en O_2 chez des populations saines et pathologiques.....

Figure 5 – Variations de Q_c et de VO_2 (exprimés en pourcentage de leur réponse maximale lors d’un exercice de 100W) en fonction du temps.....

Figure 6 – Cinétiques d’adaptation du VES tout au long de la transition repos – effort.....

Figure 7 – Paramètres de la fonction systolique et diastolique conditionnant le VES.....

Figure 8 – A : la bande myocardique selon Torrent-Guasp. B : orientation des fibres myocardiques selon leur profondeur au sein de la paroi myocardique (région sous-endocardique en B1, région sous-épicaudique en B2 et distribution transmurale en B3).....

Figure 9 Les contraintes circonférentielles – radiales et circonférentielles – longitudinales qui constituent la torsion du VG.....

Figure 10 – Schéma des moments de force des feuillets sous-endocardique et sous-épicaudique.....

Figure 11 – La torsion au cours du cycle cardiaque.

Figure 12 – Evolution des rotations apicale, basale, et de la torsion au cours du cycle cardiaque.....

Figure 13 – La détorsion au cours du cycle cardiaque.....

Figure 14 – Relation entre la détorsion et les courbes de pression dans le VG au cours cycle cardiaque au repos.....

Figure 15 – A : Evolution du VTS, du VTD et du VES. B : Evolution du VES à l'effort (valeurs sous –estimée).....

Figure 16 – Exemple de réduction des RVP impliquant une chute de post-charge en début d'exercice.....

Figure 17 – Augmentation des déformations systoliques au cours d'un exercice incrémental.....

Figure 18 – Evolution du VES en fonction du VTD : loi de Frank et Starling.....

Figure 19 – Corrélation entre la torsion et le VES au cours d'un exercice incrémental.....

Figure 20 – Cinétique des rotations basales (courbes bleues), apicales (courbes rouges) et torsion du VG (courbes noires) pendant le cycle cardiaque lors d'une épreuve maximale à intensité croissante.....

Figure 21 – Exemple schématique de la répartition des durées de la systole et de la diastole dans le cycle cardiaque au repos (60bpm) et à l'effort (180 bpm).....

Figure 22 – Cinétique de l'onde E' évaluée par DTi au niveau de la paroi latérale (●) et septale (○) lors d'un exercice triangulaire. Variations des vitesses de déformations en diastole au cours de trois paliers d'intensités croissantes.....

Figure 23 – Corrélation entre la vitesse de détorsion et le VES au cours d'un exercice incrémental.....

Figure 24 – Pics de vitesses de rotation de l’apex et de la base du VG en diastole.....

Figure 25 – Les mécanismes sous – jacents à l’adaptation de la fonction diastolique à l’effort.....

Figure 26 – Corrélation entre la VO_{2max} et le temps d’atteinte de 50% de la VO_{2es} chez des athlètes suivant le même entraînement mais avec des VO_{2max} différentes.....

Figure 27 – Effet de l’entraînement aérobique sur les constantes de temps de la cinétique de VO_2

Figure 28 – Adaptation du VTD, du VTS, du VES et de la FE chez l’athlète et chez le sédentaire en fonction de la F_c

Figure 29 – A: Adaptation du VES chez l’athlète et chez le sédentaire. B: Réponse individuelle du SV à l’exercice incrémental chez des athlètes en endurance hommes et femmes.....

Figure 30 – A : Courbes pression – volume représentant la pression dans les capillaires pulmonaires (PCP) en fonction du volume télédiastolique. B : Courbe de Starling le représentant VES en fonction de la PCP.....

Figure 31 – Populations d'études.....

Figure 32 – Photographie de l'appareil portable de haute résolution utilisé pour les acquisitions échocardiographiques (Vivid Q et sa sonde M4S).....

Figure 33 – Photographie de l'ergomètre spécifique utilisé lors de l'ensemble des exercices de pédalage.....

Figure 34 – Déroulement de l'exercice incrémental.....

Figure 35 – A : Images des différentes acquisitions échocardiographiques. B : Schéma décrivant la séquence temporelle des 11 enregistrements échocardiographiques réalisées pour chaque exercice rectangulaire.....

Figure 36 – Sonde Pedof 2 MHz et intégrales temps – vitesse (ITV) pour l'évaluation du VES et du Q_c

Figure 37– Doppler pulsé sur les flux transmitraux pour la mesure des ondes E et A à partir d'une coupe A4C. Le carré jaune représente le placement de l'échantillon Doppler.....

Figure 38 – Coupe apicale 4 cavités (A4C).....

Figure 39 – Exemple de coupe para-sternale petit axe réalisée au niveau de la base du ventricule.....

Figure 40 – Exemple de coupe para-sternale petit axe réalisée au niveau de l’apex du ventricule.....

Figure 41 – Synthèse des différents facteurs conditionnant le VES évaluées à partir des enregistrements échocardiographiques en mode Doppler et 2D-strain réalisés au cours des 5 épreuves rectangulaires.....

Figure 42 – Retraitement par STE. Après avoir défini la région d’intérêt, le logiciel définit 6 régions d’intérêt.....

Figure 43 – A : exemple d’évolution de la torsion ventriculaire chez deux sujets différents. B : les deux courbes sont normalisées en pourcentage du temps de systole et comportent 200 points chacune.....

Figure 44 – Evaluation du SIDI (DD = diastole).....

Figure 45 - Evolution des rotations basales, apicales et de la torsion pendant le cycle cardiaque.....

Figure 46 – Evolution de la vitesse de torsion – détorsion au cours du cycle cardiaque.....

Figure 47 – Exemple d’une courbe torsion – déplacement radial.....

Figure 48 – A gauche : Evolution de la pression dans les capillaires pulmonaire (PCP) en fonction du volume télédiastolique (VTD) chez l’athlète et le non – athlète. A droite : Evolution du VES en fonction de la pression dans les capillaires pulmonaire (PCP).....

Figure 49 – Exemple d’images obtenues par 2D – et 3D – STE. A: Coupe Apicale 4 cavités, B : Coupe Apicale 2 cavités ; C3, C5, C7 : Coupes transversales à différents niveau du VG, D: Modèle 3D du VG résultant des coupes 2D, E: Calcul des volumes du VG.....

2. Tableaux

Tableau 1 – Bilan des acquisitions retenues pour caractériser nos populations au plan morphologique et fonctionnelle ventriculaire gauche.....

Tableau 2 – Synthèses des paramètres mesurés ou calculés ainsi que leur représentation sur les acquisitions échocardiographiques.....