



**HAL**  
open science

# Modulations du système nerveux autonome et de l'architecture cardiaque par l'activité physique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Florent Besnier

► **To cite this version:**

Florent Besnier. Modulations du système nerveux autonome et de l'architecture cardiaque par l'activité physique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30186 . tel-02337222

**HAL Id: tel-02337222**

**<https://theses.hal.science/tel-02337222v1>**

Submitted on 29 Oct 2019

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

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



# THÈSE

## En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par

**Florent BESNIER**

Le 27 novembre 2018

**Modulations du système nerveux autonome et de  
l'architecture cardiaque par l'activité physique dans le  
traitement de l'insuffisance cardiaque chronique**

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **MALADIES METABOLIQUES ET CARDIOVASCULAIRES**

Unité de recherche :

**I2MC - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires**

Thèse dirigée par

**Jean-Michel SENARD et Thibaut GUIRAUD**

Jury

Mme Véronique BILLAT, Rapporteur

M. Alain VARRAY, Rapporteur

M. Michel GALINIER, Examineur

M. François CARRE, Examineur

M. Jean-Michel SENARD, Directeur de thèse

M. Thibaut GUIRAUD, Co-directeur de thèse



Pr. Jean Michel Sénard

Service de Pharmacologie Clinique

Équipe 8 Inserm (I2MC)

CHU de Toulouse

Directeur de Thèse

Je tiens à vous remercier ainsi que toute votre équipe pour votre accueil, votre disponibilité et votre réactivité. La recherche fondamentale était encore inconnue pour moi il y a 4 ans, vous m'avez fait confiance, j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Sachez que si vous le permettez, je serai très heureux de poursuivre la recherche translationnelle avec votre équipe.



Dr. Thibaut Guiraud

Clinique Cardio Océan, La Rochelle

Équipe 8 Inserm (I2MC), Toulouse

Co-directeur de thèse

Dr. Marc Labrunée

SSR Cardiovasculaire, CHU Rangueil

Équipe 8 Inserm (I2MC), Toulouse

Co-directeur de thèse

Cher Thibaut, cher Marc, je ne vous remercierai jamais assez pour tout l'accompagnement dont j'ai bénéficié. Sachez que vous êtes une grande source d'inspiration pour moi, vos qualités humaines, managériales et scientifiques m'ont beaucoup apportées. Votre coaching est exemplaire, je m'en souviendrai. Merci encore pour vos encouragements et tous vos conseils. J'espère sincèrement que nous continuerons à travailler ensemble.

Pr. Véronique Billat

Physiologiste de l'exercice

Inserm 902 Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice

Université d'Évry Val d'Essonne-Génopole, Évry.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et de participer à la soutenance ; j'en suis très honoré. Vous soulignez dans plusieurs ouvrages que « *la physiologie de l'exercice est en fait la physiologie de référence si l'on admet enfin que la normalité est le mouvement* ». Justement, selon moi, la réadaptation cardiovasculaire est une discipline à mi-chemin entre la physiologie de l'exercice et l'éducation physique et sportive. J'espère que les idées que vous défendez trouveront ici un écho à la hauteur de vos attentes.

Pr. Alain Varray

Professeur de physiologie de l'exercice

Laboratoire EUROMOV

Université de Montpellier

Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse ainsi que de participer à la soutenance. Si la thématique principale de ce travail concerne la réadaptation cardiovasculaire, force est à parier que de nombreux thèmes abordés ici seront transversaux avec la réadaptation pulmonaire. J'espère que vous trouverez ces thématiques de qualité et qu'elles répondront à vos attentes.

Pr. Michel Galinier

Chef de Service Cardiologie

CHU de Toulouse

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de participer à la soutenance. Ce travail représente mon engagement dans le domaine de la rééducation cardiovasculaire. À la fois en recherche clinique mais aussi directement sur le terrain en vue de l'amélioration de la prise en charge de nos patients. Je serais très heureux de poursuivre et faire évoluer nos futurs projets inter-établissements.

Pr. François Carré

Cardiologue et Médecin du Sport

Professeur de Physiologie Cardiovasculaire

CHU de Rennes

En 2008, après avoir passé deux ans à l'IUFM sans décrocher le CAPEPS, je reprenais des études de physiologie de l'exercice / physiologie cardiovasculaire au STAPS de Rennes. Ce fut pour moi le début d'un renouveau, une rencontre décisive, vous m'avez ouvert la voie. Je vous remercie à nouveau pour la qualité de la formation que j'ai pu avoir à vos côtés. Je n'oublie pas Nathalie Ville, Gaëlle Kervio et Éric Laruelle que je salue chaleureusement. C'était très important pour moi que vous soyez présent à ma soutenance, je vous en remercie.

Dr Agnès Sommet et Dr Fabien Despas  
MCU-PH, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique  
Facultés de Médecine/CHU

Merci à tous les deux d'avoir accepté de faire partie du comité de suivi de thèse. Conseils et soutien ont été les bienvenus. Je suis très heureux d'avoir fait votre connaissance.

---

Dr Lisa Richard  
Cardiologue, Clinique Saint Orens

Merci Lisa d'avoir contribué largement au bon déroulement de notre travail. Il est clair que sans ton enthousiasme et ton dynamisme rien n'aurait été possible. Nous partageons une vision commune de la rééducation et j'espère sincèrement qu'on pourra continuer à travailler ensemble. L'étude toulousaine HRVFIT 2 amènera forcément l'étude HRVFIT 3 : nationale ? Européenne ?...  
Allons-y !

---

Dr Céline Guilbeau-Frugier  
Médecin légiste, Anatomiste et cytologiste pathologique  
CHU Toulouse  
Équipe 8 Inserm (I2MC), Toulouse

Chère Céline,

J'ai beaucoup appris sur le cardiomyocyte à tes cotés et je t'en remercie. Ton dynamisme infaillible et ta joie de vivre m'ont également énormément aidé ! Merci infiniment pour ton soutien. J'espère qu'on va poursuivre nos investigations.

---

Dr Jean Louis Garcia  
Cardiologue, Clinique Saint Orens

Jean Louis,

Je te remercie pour ton aide dans ce travail et pour ton soutien. Notre binôme de travail me permet d'apprendre à tes côtés. Merci pour ton humour quotidien et toutes nos conversations. J'espère que je garderai comme toi, le même dynamisme et la même soif d'apprendre tout au long de ma carrière. Sois assuré de mon profond respect et de ma plus grande admiration.

---

Mr Franck Gilet  
Informaticien, Clinique Saint Orens

À l'heure où j'écris ces lignes, tu dois sans doute être en train de faire des pompes dans ton bureau avec une nouvelle appli de geek ... Quand est ce qu'on développe la nôtre ?

Franck, merci énormément pour ton aide précieuse, pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Sois assuré de mon amitié.

---

Dr Florence Faggianelli  
Médecine physique et de réadaptation  
CHU Toulouse

Merci Florence pour ton aide efficace sur l'étude HRVFIT2. Je suis ravi d'avoir travaillé avec toi. Bon courage pour tes projets futurs.

---

Mr Guillaume Roche  
Directeur, ELSAN, Clinique Saint Orens, (2017)

Vous m'avez accordé du temps pour poursuivre ce travail. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien.

---

Mr Stéphane Robin  
Directeur, ELSAN, Clinique Saint Orens (depuis sept. 2018)

Mr Robin, permettez-moi ici de vous souhaiter la bienvenue dans l'équipe. Que ce travail représente un lien vers de futurs projets. Je serais très heureux de poursuivre et faire évoluer nos thématiques de recherche et nos programmes de rééducation.

À l'attention de toute l'équipe 8 de l'I2MC,

À Céline Guilbeau, Céline Galès, Dina Arvanitis, Marie Hélène Seguelas, Marie Cauquil, Clément Karsenti, Marc Kermorgant et bien sur à vous Jean Michel,

À vous tous qui m'avez accueilli et m'avez tant appris, je vous remercie pour votre soutien et votre partage. Nous nous sommes vus que trop rarement, mais à chaque fois l'accueil était chaleureux et riche d'échanges.

Je vous remercie pour votre confiance, car après tout, je ne connaissais rien de la recherche fondamentale il y a 4 ans. Faire courir des souris ? Préparer des lames et analyser des coupes au microscope ? Impensable ! Mais sachez que j'y ai même pris goût, et l'axe Recherche Clinique/Recherche Fondamentale prend tout son sens aujourd'hui.

J'espère sincèrement que nous pourrons continuer de développer notre thématique autour de l'exercice, encore merci !

---

À tous mes collègues du Centre d'Investigation Clinique de la Réunion (CIC-1410),

J'ai énormément appris à vos côtés, notamment en méthodologie de la recherche et en biostatistique. Merci également pour vos qualités humaines ! Ces trois années passées avec vous resteront inoubliables.

---

À mes collègues de la Clinique Saint Orens,  
Aux médecins, aux rééducateurs enseignants en APA / Kinés, infirmiers, secrétaires médicales,

Merci à celles et ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin dans ce projet. Au-delà des aspects scientifiques, la Recherche Clinique est avant tout une aventure humaine, un projet d'équipe, et je vous remercie d'y avoir contribué. La Rééducation est sans cesse en pleine mouvance, parfois remise en question pour mieux évoluer et faire avancer la prise en charge des patients. Je suis convaincu que les projets cliniques apportent du sens et du dynamisme à notre travail de terrain ; j'espère que nous continuerons de collaborer.





À ma famille,



« Caminante, no hay camino, se hace camino al andar ».

*Antonio Machado (1875 – 1939)*



## Résumé

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une maladie dite « systémique » caractérisée notamment par le dérèglement de la balance végétative cardiaque et par un remodelage de l'architecture du tissu cardiaque. En rééducation cardiovasculaire, l'activité physique (AP) modérée et régulière joue un rôle majeur : améliorant les symptômes, la qualité de vie, l'aptitude physique des patients, elle permet de réduire les ré-hospitalisations et impacte favorablement la morbi-mortalité. Dans un premier travail bibliographique nous proposons une synthèse des effets bénéfiques de l'AP chez l'ICC, sur le rééquilibrage de l'activité orthosympathique et parasympathique. Puis, dans un deuxième travail, nous montrons que le réentraînement à l'effort par intervalles, court, intense, avec récupération passive améliore plus efficacement la capacité physique et le tonus vagal chez le patient ICC comparativement à un entraînement d'intensité modérée et continue. Enfin dans un troisième travail initié chez le rongeur en IC systolique post-ischémique, les analyses histologiques indiquent que l'entraînement débuté très tôt après la phase aigüe (J+7), provoque à la fois une hypertrophie et une amélioration de l'organisation structurelle des cardiomyocytes (alignement de l'appareil contractile, réorganisation de l'agencement des mitochondries inter-fibrillaires et des disques intercalaires). Par contre, la question de la prolifération des cardiomyocytes induite par l'entraînement reste entière pour le moment. En synthèse, notre projet Doctoral s'articule autour d'un projet clinique chez le patient ICC et d'une étude fondamentale chez la souris IC post-ischémique. L'objectif général de ces travaux est de déterminer de nouvelles caractéristiques pour les programmes d'exercice physique dans l'ICC, utilisables en pratique clinique courante au cours de la réadaptation cardiovasculaire.

**Mots Clés :** rééducation cardiovasculaire; insuffisance cardiaque; système nerveux autonome; HIIT; exercice physique; réentraînement à l'effort; cardiomyocyte; remodelage.

## **Abstract**

Chronic heart failure (CHF) is characterized by the disruption of the cardiac vegetative balance and by a remodelling of the architecture of the cardiac tissue. Moderate and regular physical activity (PA) is the cornerstone of the cardiovascular rehabilitation programs. By improving symptoms, quality of life, physical fitness of the patients, PA also reduce re-hospitalization and had a favourable impact on morbi-mortality. In a first work, we propose a review of the beneficial effects of PA in patients with CHF, on the sympathovagal balance activity. Then, in a second work, we show that short high intensity interval training with passive recovery is more efficient than moderate intensity and continuous training to improve physical fitness and vagal tone in CHF patients. Finally, in a third work initiated in the rodent with post-ischemic heart failure, the histological analyses indicate that early (D+7, after the acute coronary syndrome) exercise training-induced both hypertrophy and an improvement of the structural organization of the cardiomyocytes. The question of exercise training-induced cardiomyocyte proliferation remains. In summary, our PhD project is based on two studies merging clinical trial and basic research. The overall goal of this work is to identify new features for physical exercise training programs in CHF that can be used in routine care during cardiovascular rehabilitation.

**Key words:** cardiovascular rehabilitation; heart failure; autonomic nervous system; HIIT; physical activity; exercise training; cardiomyocyte; remodelling.

# Table des Matières

<i>Introduction générale</i> .....	25
<i>Partie 1 : Le Système Nerveux Autonome Cardiaque dans l'ICC</i> .....	29
<b>A. Généralité sur l'insuffisance cardiaque chronique systolique</b> .....	29
a) Définition .....	29
b) Étiologie .....	30
c) Données Épidémiologiques .....	31
<b>B. Traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques de l'ICC</b> .....	32
a) Médicaments prescrits dans le traitement de l'ICC .....	32
b) La resynchronisation cardiaque .....	32
c) Stimulation électrique du nerf vague .....	33
d) Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) .....	34
e) La transplantation cardiaque .....	35
<b>C. Système nerveux autonome (SNA) et régulations cardiovasculaires chez le sujet sain</b> .....	36
a) Les centres végétatifs cardiovasculaires .....	39
b) Les boucles réflexes du système nerveux autonomes .....	42
<b>D. Physiopathologie des modifications de l'activité du SNA chez l'insuffisant cardiaque chronique</b> ..	45
a) Physiopathologie de l'hyperactivité sympathique .....	45
b) Les boucles réflexes dans l'insuffisance cardiaque .....	47
c) Rôle des comorbidités et des facteurs de risque dans l'augmentation du SNS .....	50
<b>E. Méthodes d'évaluation du SNA</b> .....	54
a) La microneurographie (MSNA) .....	54
b) Le dosage des catécholamines .....	57
c) Le spillover de la noradrénaline .....	57
d) La scintigraphie cardiaque au [ <sup>123</sup> I]-MIBG .....	58
e) L'analyse du baroréflexe spontané .....	59
f) La variabilité de la fréquence cardiaque .....	60
g) Facteurs pronostiques du déséquilibre du SNA .....	68



## **Partie 2 : Modulation du SNA par l'exercice physique chez l'insuffisant cardiaque..... 71**

<b>A. L'exercice physique chez l'ICC : effets aigus .....</b>	<b>72</b>
a) Une pathologie « systémique » responsable d'une intolérance à l'effort .....	72
b) Implications des boucles reflexes du SNA dans la limitation à l'effort chez l'ICC .....	81
<b>B. Le réentraînement à l'effort chez le patient ICC : impact sur le SNA .....</b>	<b>85</b>
<b>C. La réadaptation cardiovasculaire chez le patient insuffisant cardiaque .....</b>	<b>87</b>
a) Risques liés à la pratique de l'activité physique .....	87
b) Bénéfice sur la mortalité .....	88
c) Bénéfice sur la capacité physique et la qualité de vie.....	90
d) Les effets combinés du renforcement musculaire et du réentraînement en endurance .....	93
e) Vers une télé-rééducation ?.....	94
<b>D. Essor de l'exercice intermittent chez le patient ICC : le High Intensity Interval Training (HIIT) .....</b>	<b>98</b>
a) D'une interdiction formelle de bouger au HIIT .....	98
b) Les recommandations actuelles .....	102
c) Impact du HIIT sur le SNA : étude HRVFIT1 .....	103

## **Partie 3 : Travail personnel .....104**

<b>A. Publication N°1 : Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. ....</b>	<b>104</b>
<b>B. Publication N°2 : Comparison of 3-week High-Intensity Interval Training and Moderate Continuous Training on Autonomic Nervous System: a Randomized Controlled study in Chronic Heart Failure. ....</b>	<b>116</b>
<b>C. Perspectives de Recherche : optimisation des programmes de rééducation.....</b>	<b>150</b>
a) Publication 3 : Proposal to use Heart Rate Variability to Individualize the workloads in Cardiac Rehabilitation.....	150
b) Publication 4 : The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study. ....	157
c) Autres contributions personnelles en lien avec l'optimisation des programmes de rééducation	168
<b>D. Étude fondamentale : effet de la typologie de l'exercice sur l'ultrastructure du cardiomyocyte chez le rongeur en IC systolique.....</b>	<b>169</b>
a) Introduction .....	169
b) Matériels et Méthodes.....	171
c) Résultats.....	174
d) Discussion.....	183

<b>Partie 4 : Synthèse .....</b>	<b>192</b>
<b>Partie 5 : Bibliographie .....</b>	<b>196</b>
<b>Partie 6 : Annexes .....</b>	<b>211</b>
a) Annexe 1 : Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study .....	212
b) Annexe 2 : Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation .....	220
c) Annexe 3 : Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial	225
d) Annexe 4 : Effects of exercise training on ergocycle during hemodialysis in patients with end stage renal disease : relevance of the anaerobic threshold intensity .....	243
e) Annexe 5 : Activité du système nerveux parasympathique durant une session d'exercice en fractionné chez l'insuffisant cardiaque chronique : apport de l'étude de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (BRS) et de l'analyse en ondelette de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) .....	251
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>264</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>264</b>



## **Abréviations :**

AD: Adrénaline

AHA : American Heart Association

ATP : Adénosine triphosphate

BNP : Brain natriurétic Peptide

BRS : baroreflex sensitivity

CM : Cardiomyocyte

ESC : European Society of Cardiology

FC : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

HAS : Haute autorité de santé

HF: Haute Fréquence de la VFC

HIIT : High Intensity Interval Training

ICC : Insuffisance cardiaque chronique

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

BF (ou LF) : Basse Fréquence de la VFC (ou Low frequency)

MICE : Moderate intensity and continuous exercise

MSNA : Muscle sympathetic nerve activity

NAD : Noradrénaline

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PMA : Puissance maximale aérobie mesurée en Watts

RCV : Rééducation cardio-vasculaire

SNA : système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

SNS/P : système nerveux sympathique/parasympathique

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

SSR : Soins de suite et de réadaptation

TM6 : Test de marche des 6 minutes

VES : Volume d'éjection systolique

VFC : variabilité de la fréquence cardiaque

VG : Ventricule Gauche

VLF : Très basses fréquences

$\dot{V}O_{2max}$  : consommation maximale d'oxygène

VT<sub>1</sub> : premier seuil ventilatoire



## Introduction générale

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une maladie dite « systémique » dont la prévalence est estimée à 1-2% de la population adulte dans les pays développés [1-4]. Malgré les progrès des thérapeutiques, le pronostic à long terme de ces patients reste sévère. La moitié environ des patients décèdent dans les 3 à 5 années suivant l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque [5, 6] et au moins la moitié des décès sont imputables à des troubles du rythme ventriculaire [7].

Selon le « triangle de Coumel », pour survenir et se développer, une arythmie réclame la coexistence de trois facteurs : un foyer arythmogène, un événement déclenchant et un environnement favorable à sa pérennisation comme une hyperactivité sympathique [8, 9]. Le dérèglement du système nerveux autonome (SNA) qui caractérise la maladie [10] associant hyperactivité du système nerveux orthosympathique et défaillance du tonus vagal apparaît donc comme un élément pivot dans la survenue d'un certain nombre d'arythmies.

La prise en charge de l'ICC vise à lutter contre les anomalies du SNA en rééquilibrant la balance sympatho-vagale avec l'aide de moyens pharmacologiques ou non-pharmacologiques comme notamment l'exercice physique qui améliore la stabilité électrique d'un éventuel foyer arythmogène par un contrôle vagal accru du myocarde [9]. À ce titre, la réadaptation cardiovasculaire (RCV) est devenue incontournable dans la prise en charge globale des patients ICC. Elle combine une activité physique adaptée régulière, une prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires, une adaptation des thérapeutiques médicamenteuses, une éducation thérapeutique et une gestion du retour à domicile. Dans ce cadre, le réentraînement à l'effort de type aérobie est devenu la clé de voute de la réadaptation moderne avec un niveau de preuve d'efficacité IA sur les dernières recommandations de l'ESC et IB de l'AHA [11-13]. Ainsi, il est clairement démontré qu'un programme d'activités physiques adaptées est capable d'entraîner un rééquilibrage de la balance végétative cardiaque en situation de dysfonction ventriculaire [14, 15]. Ses effets sur les critères pronostiques sont indéniables et améliorent les symptômes, la qualité de vie, l'aptitude physique des patients et

exercent un impact favorable sur la morbi-mortalité [16] et la réduction des ré-hospitalisations [17, 18].

**Notre premier travail** de publication est une revue de la littérature portant sur les effets bénéfiques de la réadaptation cardiovasculaire sur le profil du SNA avec une diminution de l'activité sympathique et une amélioration du tonus vagal chez le patient cardiaque. Nous mettons en évidence l'importance du travail aérobic avec un focus particulier sur le réentraînement à l'effort intermittent, mais aussi de certaines activités comme la relaxation, l'électrothérapie ou encore le travail respiratoire qui constituent d'autres modalités de traitements non pharmacologiques des cardiopathies.

En alternative à l'entraînement traditionnel dit aérobic d'intensité modérée et continue (MICT), l'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) fait l'objet de multiples études ces 10 dernières années dans l'insuffisance cardiaque. Malgré l'absence de consensus sur le protocole optimal, un entraînement HIIT pourrait être plus efficace par rapport à un entraînement de type MICT pour accroître les capacités physiques, le remodelage cardiaque et la qualité de vie [19]. Cependant, d'une part, la littérature récente n'a pas confirmé ces données (SMART-EX-HF study, [20]) et, d'autre part, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet d'un entraînement de type HIIT sur les paramètres explicatifs de la mort subite (activité du SNA, arythmies, fonction cardiaque).

**Notre deuxième travail** fait suite à un travail de l'équipe publié en 2013, qui avait montré que l'exercice physique intermittent permettait dans les 24h qui suivent sa pratique, de modifier le profil du SNA cardiaque avec un tonus vagal majoré et une réduction des arythmies ventriculaires et supraventriculaires par rapport à l'absence d'exercice physique et par rapport à un exercice de type modéré continu [21]. Dans cette nouvelle étude, nous reprenons les mêmes protocoles d'exercice (HIIT et MICT) et évaluons l'effet d'un entraînement de trois semaines sur les paramètres explicatifs de mort subite (activité du SNA, arythmies, fonction cardiaque).

Enfin, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant les effets de l'activité physique sur le remodelage et l'architecture du tissu cardiaque, nous avons également débuté une étude chez l'animal ayant développé une insuffisance cardiaque au décours d'un infarctus du myocarde (IDM). Au niveau histologique, le remodelage cardiaque se traduit par une altération de l'ultrastructure des cardiomyocytes dans l'ensemble du myocarde. La perte des cellules contractiles et l'incapacité des cardiomyocytes survivants à remplacer et régénérer le tissu endommagé conduit inévitablement à la progression du dysfonctionnement du tissu cardiaque. Il a été mis en évidence récemment que contrairement au dogme établi, environ 50% des cardiomyocytes se renouvellent au cours de la vie par différents phénomènes [22]: la différenciation de cellules souches résidentes dans le myocarde, ou le retour des cardiomyocytes adultes dans le cycle cellulaire ont été proposés comme mécanismes explicatifs [23]. Ce renouvellement serait stimulé par différentes molécules, notamment par des cytokines. Chez le rongeur IC post-ischémique, les études récentes suggèrent que l'exercice physique peut être un stimulus favorable au retour des cardiomyocytes résidents dans le cycle cellulaire et à la prolifération [24, 25].

**Notre troisième travail** est centré sur les modifications architecturales du cardiomyocyte chez la souris IC suite à un programme d'entraînement débuté soit de manière précoce après l'infarctus (J+7) soit plus tardivement (J+30). L'objectif de ce travail exploratoire est de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant les effets de l'activité physique sur le remodelage cardiaque et l'architecture des cardiomyocytes. La question du délai entre reconditionnement « précoce » ou « tardif » est ici étudiée.



**En synthèse**, notre projet doctoral s'articule autour d'un projet clinique chez le patient ICC et des modulations du SNA par deux types d'entraînement (MICT vs HIIT) et d'une étude fondamentale portant sur l'effet de l'entraînement (précoce vs tardif) sur le remodelage cellulaire des cardiomyocytes chez la souris IC post-ischémique. L'objectif général de ces travaux est de déterminer de nouvelles caractéristiques pour les programmes d'exercice physique dans l'insuffisance cardiaque chronique, utilisables en pratique clinique courante au cours de la réadaptation cardiovasculaire.

**Après une première partie** bibliographique consacrée à l'analyse du système nerveux végétatif cardiaque et ses déterminants dans l'insuffisance cardiaque chronique, **nous aborderons dans une deuxième partie** les modulations du SNA par l'exercice physique aigu et l'entraînement. **Enfin, dans une troisième partie** expérimentale, nous présenterons notre contribution personnelle au travers des deux études menées au cours de ces 4 dernières années.

## Partie 1 : Le Système Nerveux Autonome Cardiaque dans l'ICC

### A. Généralité sur l'insuffisance cardiaque chronique systolique

#### a) Définition

L'insuffisance cardiaque correspond à un syndrome clinique complexe qui peut résulter d'une altération structurale et/ou fonctionnelle du cœur, cette altération aboutissant à une diminution du débit cardiaque [11]. Ce syndrome se caractérise par des signes cliniques fonctionnels spécifiques tels que la dyspnée et/ou la fatigue, l'œdème pulmonaire, l'œdème des membres inférieurs. La classification en différents stades de gravité la plus communément employée est celle de la New York Heart Association [26]. Elle répartit les patients en quatre stades selon le degré d'effort qui engendre les symptômes fonctionnels de l'insuffisant cardiaque :

- Stade 1 : pas de symptôme lors de l'activité physique ordinaire
- Stade 2 : symptômes lors des activités de la vie courante
- Stade 3 : symptômes lors des efforts moindres que ceux de la vie courante
- Stade 4 : symptômes présents même au repos

Dans ce syndrome, il se produit un véritable cercle vicieux : la dyspnée et l'asthénie sont responsables de la sédentarité de ces patients, elle-même source d'aggravation fonctionnelle par le biais d'un déconditionnement musculaire à l'exercice.

La terminologie utilisée pour décrire le type d'insuffisance cardiaque se base sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) [11]:

- FEVG  $\geq$  50% (patient insuffisant cardiaque avec fraction d'éjection préservée)
- FEVG  $<$  40% (patient insuffisant cardiaque avec fraction d'éjection réduite)
- FEVG comprise entre 40%-49% (insuffisance cardiaque mixte).

La différenciation de ces patients IC basée sur la mesure de la FEVG est importante du fait des différences en termes d'étiologie de la maladie, de comorbidités et de réponse aux différents traitements médicamenteux [27]. Il est important de noter que s'il existe une relation très nette entre les stades NYHA et les risques d'hospitalisation et de décès, les stades NYHA restent très mal corrélés avec les mesures de la FEVG [28].

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés uniquement à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Brièvement, nous pouvons noter que l'ICC à FEVG préservée est marquée par une dysfonction diastolique ventriculaire gauche et concerne environ la moitié des patients insuffisants cardiaques, souvent plus âgés [29]. L'intolérance à l'effort est le principal signe clinique de la maladie [30] et le réentraînement à l'effort est lui aussi largement recommandé. Cependant les effets bénéfiques cardiovasculaires et végétatifs du réentraînement à l'effort dans cette population sont beaucoup moins étudiés que dans l'ICC à FEVG réduite [31]. Les bénéfices sur le pic de  $\dot{V}O_2$  semblent liés à une amélioration des qualités musculaires seulement pour l'entraînement continu et modéré alors que pour les études ayant mis en place un entraînement en fractionné (deux études seulement), les améliorations semblent aussi concerner les pressions de remplissage du ventricule gauche [32]. Une large étude européenne (OptimEx-CLIN) prévoit d'inclure 180 patients ICC âgés avec une FEVG préservée et de les randomiser en 3 groupes (entraînement modéré continu, entraînement en fractionné, prise en charge habituelle). L'entraînement dure 3 mois et les critères primaires sont l'évolution du pic de  $\dot{V}O_2$  et de la fonction diastolique (E/e') [33].

## b) Étiologie

Il existe plusieurs étiologies de l'ICC. Même s'il n'existe pas aujourd'hui de classification unique faisant référence, l'ESC distingue 3 grands cadres nosologiques : les atteintes directes du myocarde, les anomalies de charge/pression et les arythmies [11]. Cependant, en pratique clinique on distingue schématiquement les cardiopathies ischémiques et les cardiopathies non ischémiques. Les cardiopathies ischémiques sont la conséquence d'une pathologie coronaire le plus souvent en rapport

avec l'athérosclérose. Les cardiopathies non ischémiques sont en rapport avec une atteinte directe du myocarde sans anomalie coronaire. Il existe aussi des étiologies hypertensives infectieuses, toxiques, médicamenteuses, génétiques, métaboliques, valvulaires [11].

### c) Données Épidémiologiques

L'ICC est un problème de santé publique majeur. C'est **une maladie fréquente**, avec une prévalence qui dépasse 10% de la population de plus de 70 ans d'après la Société européenne de cardiologie [1-4]. En France, Les enquêtes nationales déclaratives Handicap-Santé, menées en 2008 et 2009, ont permis d'estimer sa prévalence à 2,3% dans la population adulte [34]. Le taux de mortalité liée à l'ICC a diminué de 30% entre 2000 et 2010 [35].

C'est **une maladie coûteuse** engendrant environ 1% des dépenses médicales totales avec comme principale source de dépenses, les hospitalisations soit plus d'un milliard d'euros[36]. Une étude portant sur le coût annuel des patients en stade 3 et 4 en France en 2001 estimait à environ 19 000 euros par patient et par an les frais occasionnés par leur maladie dont 92 % étaient dus à l'hospitalisation [37]. Les hospitalisations pour décompensation cardiaque des patients en stade 4 sont fréquentes. Dans l'étude EPICAL [37], chez les patients insuffisants cardiaques sévères, le taux de réadmission pour décompensation cardiaque était très élevé (20 % par mois de suivi). La survenue de telles décompensations majore le déconditionnement musculaire, et est source d'une comorbidité importante, et ce d'autant plus que le sujet est âgé.

L'insuffisance cardiaque est **une maladie grave** en particulier chez la personne âgée. Une étude a estimé que les patients au-delà de 77 ans ont un risque de décès atteignant 35 à 48 % à 1 an après leur premier séjour d'hospitalisation [38]. La plupart des décès ont pour causes une majoration des complications cardiovasculaires (mort subite ou défaillance systolique) [39, 40].

## B. Traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques de l'ICC

### a) Médicaments prescrits dans le traitement de l'ICC

Les traitements pharmacologiques de l'IC ont pour objectifs de restaurer un débit cardiaque normal. Ils permettent aussi de diminuer le travail cardiaque par la baisse de la fréquence cardiaque et/ou de la rétention hydrosodée (bêtabloquants, digoxine, ivabradine, dérivés nitrés, potassium, diurétiques de l'anse, antagonistes de l'aldostérone) et par l'augmentation de la vasodilatation artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ou sartans). En général, le traitement de l'IC nécessite une association de plusieurs médicaments de chacune de ces familles, le plus souvent un bêtabloquant, un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

En 2016, l'AHA (American Heart Association) met à jour ses recommandations [41] et propose un nouveau traitement (Entresto®) associant un inhibiteur de la Neprilysine, le sacubitril, et un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, le valsartan. Ces nouvelles recommandations font suite aux résultats de l'étude PARADIGM-HF. Dans cette étude, 8 442 patients avec IC à fonction systolique altérée (FEVG <40%, NYHA II à IV) ont été randomisés pour recevoir en double aveugle, soit l'association sacubitril/valsartan (Entresto®), soit de l'énalapril (médicament de la classe des IEC). L'essai a dû être arrêté prématurément (après 27 mois) en raison de la démonstration rapide de la supériorité de l'Entresto® sur le traitement de référence. Il y avait alors une réduction significative de 20% du risque de survenue du critère principal d'évaluation (décès toutes causes ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) [42].

### b) La resynchronisation cardiaque

À l'aide d'un pacemaker cette technique utilise deux électrodes ventriculaires pour piloter les contractions simultanées des deux ventricules. Ajoutées à l'électrode atriale également présente dans la plupart des cas, ces électrodes sont donc au nombre de 3. On parle de stimulation triple chambre ou de stimulation multisite. Elle est particulièrement recommandée pour les patients symptomatiques

avec un bloc de branche gauche et une fraction d'éjection altérée [43]. Elle permet une amélioration de la symptomatologie, une diminution de la mortalité et du risque de décompensation cardiaque nécessitant une réhospitalisation [43]. Le système nerveux autonome cardiovasculaire semble également rééquilibré. En effet, l'augmentation de l'inotropisme cardiaque permet de diminuer la stimulation des barorecepteurs à basse pression situés dans les ventricules conduisant à une diminution du tonus sympathique. De plus, l'amélioration du profil tensionnel des patients conduit à une sollicitation du baroréflexe renforçant le contrôle parasympathique [44, 45]. L'amélioration fonctionnelle (pic de  $\dot{V}O_2$ ) est bien corrélée à l'amélioration de la fraction d'éjection du VG et de la variabilité sinusale [45]. L'hypersensibilité du chémoréflexe semble également améliorée par la resynchronisation comme le montre une étude récente non randomisée avec une pente  $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$  qui passe de 44 à 40 en moyenne après implantation du pacemaker [46].

### c) Stimulation électrique du nerf vague

La technique de stimulation du nerf vague utilisée depuis longtemps dans d'autres indications, en particulier en épiléptologie, a été adaptée à l'IC où l'atténuation du tonus vagal est associée à un excès de mortalité. Le boîtier de stimulation est relié à une électrode au contact d'un des nerfs vagues avec une électrode intracardiaque permettant le contrôle de la fréquence cardiaque. Le courant délivré induit une stimulation des fibres nerveuses vagues efférentes. La stimulation se fait généralement à une fréquence d'un spike par battement cardiaque pendant 10 secondes suivie de 30 secondes de non stimulation. En effet une stimulation continue entraîne un épuisement de la réponse et donc une absence de réduction de la fréquence cardiaque. L'intensité de la stimulation est progressivement atteinte en tenant compte de la réponse cardiaque et des effets indésirables éventuellement ressentis par le patient en lien avec l'augmentation de la stimulation vagale (lipothymies...) [47]. Dans une étude chez le rat insuffisant cardiaque, la stimulation vagale a significativement amélioré la mortalité [48]. L'effet anti-arythmique potentiel pourrait être lié à une diminution de la perte d'une protéine membranaire, la connexine 43, qui est impliquée dans la stabilité électrique membranaire après

ischémie myocardique [49]. Chez le patient ICC (stade II à IV de la NYHA), une étude de faisabilité utilisant le système CardioFIT montre des améliorations significatives ( $p=0.02$ ) du stade NYHA, de la fraction d'éjection (de  $22 \pm 7\%$  à  $29 \pm 8\%$ ), du volume ventriculaire gauche et de l'aptitude physique évaluée par un test de marche de 6 minutes (de  $411 \pm 76$  m à  $471 \pm 111$  m). De plus les auteurs indiquent que ces améliorations sont maintenues à un an [47]. Cependant l'efficacité de la stimulation du nerf vague dans l'insuffisance cardiaque est encore incertaine. L'étude multicentrique et européenne NECTAR-HF qui a testé la stimulation du nerf vague chez des patients ICC symptomatiques, ne retrouvait pas d'amélioration significative des paramètres échocardiographiques, du NT-proBNP, de la variabilité sinusale (exceptée pour le SDANN qui s'améliore dans le groupe traité), et du pic de  $\dot{V}O_2$ . En revanche, il existait une amélioration significative du stade NYHA, du score de Minnesota et du SF-36.

#### d) Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV)

Au regard de la pénurie actuelle de greffon, en cas d'insuffisance cardiaque grave ou terminale, le recours à des dispositifs d'assistance ventriculaire (pompes cardiaques artificielles) peut être utilisé. En effet, on estime que 75 % des patients en insuffisance cardiaque terminale ont plus de 65 ans et souffrent de comorbidités sévères pouvant contre-indiquer leur inscription en liste de transplantation [50]. On parle de « *destination therapy* » dans la mesure où le dispositif constitue un traitement à vie. Ces dispositifs sont aussi une alternative dans l'attente d'une greffe, on parle alors de « *bridge to transplant* ». Une étude récente a analysé les données du registre UNOS (United Network for Organ Sharing) de 2006 à 2012 et estime que 31% des patients bénéficiant d'une greffe cardiaque durant cette période étaient sous assistance ventriculaire [51]. Les systèmes d'assistance ventriculaire de première génération, encombrants, étaient situés à l'extérieur de l'organisme (ventricule artificiel, système de contrôle et source d'énergie). De nos jours, les progrès technologiques ont permis le passage à des dispositifs de 3<sup>ème</sup> génération qui sont des pompes rotatives électromagnétiques. Elles présentent l'avantage d'être de taille réduite, implantables, silencieuses avec une consommation

énergétique moindre que les dispositifs précédents. Elles assurent un flux sanguin continu avec un débit qui peut atteindre 6 à 7 L/min (Heart Mate II, Jarvik 2000). Sur le plan technique, le cœur natif est laissé en place et la pompe est placée en dérivation du ventricule gauche. Cette pompe est connectée à un micro-ordinateur par l'intermédiaire d'un câble tunnélisé en position sous cutanée, et sortant au niveau de la paroi abdominale. Le micro-ordinateur gère le débit de la pompe ainsi que tous les messages de fonctionnement / d'alerte. L'énergie est assurée par une paire de batteries portées par un gilet et d'une autonomie de 5 heures environ.

#### e) La transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque consiste à remplacer le cœur natif malade par un cœur prélevé chez un sujet en état de mort encéphalique. La première transplantation cardiaque a été effectuée au Cap en Afrique du Sud par le Pr Barnard en 1967. Plusieurs critères sont mis en balance afin de choisir un receveur correspondant au mieux au greffon (immunologiques, morphologiques, hémodynamiques). La probabilité de survie atteint presque 90 % à un an avec une durée de vie excédant fréquemment une dizaine d'années [52]. En France, depuis 10 ans environ le rapport entre le nombre de patients dans l'attente d'un greffon et le nombre de greffon disponible a peu varié se situant entre 2 et 2,2 [53]. Les patients transplantés ont généralement un pic de  $\dot{V}O_2$  altéré et compris entre 50% et 70 % des valeurs théoriques attendues [54]. Cette limitation est à la fois d'origine centrale du fait d'un cœur dénervé avec une diminution de la fréquence cardiaque maximale et périphérique liée à la perte de masse musculaire [55].



### C. Système nerveux autonome (SNA) et régulations cardiovasculaires chez le sujet sain

Dans cette partie de notre travail, nous ferons tout d'abord quelques rappels sur les régulations cardiovasculaires par le SNA chez le sujet sain ; puis nous décrirons les mécanismes physiopathologiques de l'hyperactivité sympathique qui est constamment retrouvée dans l'insuffisance cardiaque. Nous énumérerons ensuite les différentes techniques d'évaluation du SNA en mettant l'accent sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) qui est une mesure non invasive évaluant l'activité du SNA à destinée cardiaque.

Le système nerveux autonome (SNA) efférent est composé de deux branches : le système nerveux orthosympathique ou sympathique (SNS) qui est activé dans les situations de stress et durant un effort physique et le système nerveux parasympathique (SNP) mis en jeu au repos. La totalité des organes reçoivent une innervation végétative et le SNA contribue au maintien de l'homéostasie de ces organes.

Les neuromédiateurs du SNS sont l'acétylcholine au niveau ganglionnaire et la noradrénaline et l'adrénaline au niveau post-ganglionnaire (à l'exception des glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices musculaires où le neuromédiateur est l'acétylcholine). Le neuromédiateur du SNP est l'acétylcholine, libérée au niveau ganglionnaire et post-ganglionnaire où elle interagit avec des récepteurs de nature nicotinique et muscarinique respectivement.

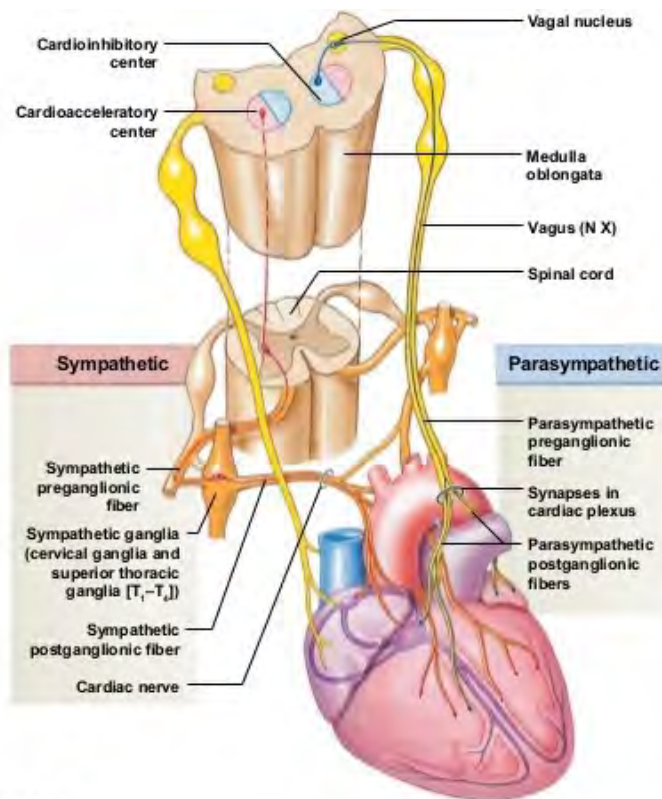
Le système nerveux somatique quant à lui est la partie du système nerveux périphérique associée au contrôle volontaire des mouvements du corps via l'action des muscles squelettiques, et à la perception des stimuli externes via des récepteurs spécifiques. Le système nerveux somatique est ainsi constitué de fibres efférentes qui sont responsables de la contraction musculaire, et de fibres afférentes recevant des informations venant de l'extérieur. Les systèmes nerveux autonome et somatique coordonnent leurs actions afin de répondre de façon optimale aux demandes de l'organisme notamment lors d'un exercice physique.

Durant l'effort, le système nerveux somatique régule l'activation des muscles squelettiques mais intègre également les influx sensitifs provenant des récepteurs musculo-articulaires afin d'ajuster le mouvement. Le SNA quant à lui, adapte en continu la pression artérielle et le débit cardiaque, ce qui permet de fournir un débit sanguin périphérique suffisant aux muscles striés squelettiques. La réponse ventilatoire et les modulations du métabolisme notamment du glucose sont aussi sous l'influence du SNA à l'effort. Ces deux systèmes physiologiques sont donc activés en permanence et interagissent avec comme objectif le maintien de l'homéostasie.

D'une manière générale, le rôle du SNA sur le plan cardio-vasculaire est d'assurer l'adaptation du débit cardiaque, de la pression artérielle, et des résistances vasculaires périphériques afin de fournir l'oxygène et les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Les situations de repos, d'exercice physique, mais aussi l'environnement comme l'altitude, la microgravité ou encore la plongée constitue des contraintes physiologiques très variées pour lesquelles le SNA adapte ses actions sur le système cardiovasculaire. Les actions permanentes du SNS et du SNP sont opposées et définissent la balance sympatho-vagale ou végétative. Ainsi, le fonctionnement de ces deux systèmes est difficilement dissociable même si d'un point de vue anatomique le SNS et le SNP sont composés de voies bien distinctes (figure 1).

Le cœur humain contient les récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ . Les sous-types  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont exprimés dans un ratio de 70/30. Le SNS s'adresse aux récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  myocardiques (effet inotrope positif et chronotrope positif), et aux récepteurs  $\alpha$  vasculaires (effet vasoconstricteur). Au contraire, le SNP modère l'activité myocardique en diminuant la fréquence cardiaque par des impulsions vagales. Les fibres sympathiques myocardiques sont localisées au niveau sous-épicaire et cheminent le long des principaux vaisseaux coronariens, représentant la principale influence autonome des ventricules. Les fibres parasympathiques quant à elles cheminent avec le nerf Vague au niveau sous-endocarde après avoir croisé le sinus atrio-ventriculaire et sont principalement dans la partie atriale du myocarde et moins abondantes dans la partie ventriculaire du myocarde [56]. L'innervation sympathique

ventriculaire est caractérisée par un gradient de la base jusqu'à l'apex. Les neurones sont en communication constante les uns avec les autres et chaque corps cellulaire neuronal est impliqué dans le réflexe cardio-cardiaque contrôlant l'organisation spatiale de certaines régions cardiaques.



© 2012 Pearson Education, Inc.

Figure 1: Organisation du système nerveux autonome cardiaque

#### a) Les centres végétatifs cardiovasculaires

Les expériences d'IRM fonctionnelle ont permis chez l'homme de préciser quelles étaient les parties neuro-anatomiques impliquées dans les régulations cardio-vasculaires tant au repos qu'à l'exercice [57].

##### ✓ Les centres orthosympathiques cardio-vasculaires

Ils sont situés sur plusieurs zones de l'encéphale regroupées dans la **formation réticulée du tronc cérébral** dont la stimulation provoque une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. On retrouve : la partie ventrale et ventro-latérale de la moelle allongée, les neurones noradrénergiques du groupe A5, ou encore le raphé médian [58].

##### ✓ Les centres parasympathiques (sous partie du noyau du X)

Ils sont situés dans la moelle allongée du tronc cérébral, au niveau de la partie ventro-latérale du noyau ambigu. L'ensemble de ces noyaux végétatifs cardiaques est en connexion avec une autre formation de la moelle allongée : le noyau du tractus solitaire (NTS). Le NTS reçoit directement les afférences végétatives (barorécepteurs, chémorécepteurs...) périphérique et inhibe ou active en réponse les noyaux végétatifs du tronc cérébral. Le NTS est sous l'influence de **l'hypothalamus**, chef d'orchestre du fonctionnement végétatif et qui réalise une modulation des réponses des centres cardio-vasculaires sous-jacents. Au-delà de la modulation de ces noyaux, l'hypothalamus peut moduler la réponse cardiovasculaire via une réponse hormonale. Ainsi il est en contact avec l'hypophyse et peut donc entraîner la synthèse de l'hormone antidiurétique (ADH) responsable d'une élévation de la pression artérielle. Il a également un rôle dans la genèse des rythmes circadiens du système cardio-vasculaire. L'hypothalamus est lui-même sous l'influence de l'ensemble des autres structures encéphaliques potentiellement impliquées dans la régulation cardiovasculaire. Ainsi il est en relation avec le système limbique ce qui explique le rôle des émotions dans la régulation cardiovasculaire [59]. Il a également des connexions avec le cortex insulaire dont la stimulation modifie la fréquence cardiaque et la

pression artérielle. Il est en lien enfin avec le cortex sensori-moteur ce qui explique l'activation précoce cardiovasculaire lors de l'exercice physique. Les centres orthosympathiques cardio-vasculaires sont en relation avec les neurones « moteurs » orthosympathiques (par analogie au Système Nerveux Somatique) situés au niveau de la moelle épinière. Ces neurones constituent la voie efférente orthosympathique. Le noyau parasympathique cardiaque émet des efférences parasympathiques via le nerf vague jusqu'au cœur essentiellement sur le nœud sinusal et auriculo-ventriculaire. Il existe enfin des afférences végétatives qui remontent jusqu'au tronc cérébral.

Le cortex préfrontal joue également un rôle majeur dans la régulation du système nerveux autonome [60]. Ce centre intégrateur reçoit directement ou via le thalamus, des projections venant de l'hypothalamus, du système limbique et insulaire [61, 62].

#### ✓ Les efférences sympathiques et parasympathiques

Les efférences sympathiques sont généralement organisées en deux types de neurones successifs. Le Premier neurone (pré-ganglionnaire) est situé dans la colonne intermedio-latérale de la moelle de T1 à L2, le second au niveau de la chaîne ganglionnaire sympathique latéro-médullaire. Ces derniers se projettent sur les vaisseaux et le cœur. Il existe une organisation étagée de ces neurones qui correspondent aux différents niveaux d'innervation des organes périphériques.

Les efférences parasympathiques partent du noyau ambigu et quittent le tronc cérébral via le nerf vague et cheminent jusqu'aux ganglions parasympathiques cardiaques situés au contact du cœur près de l'oreillette droite et gauche où les neurones post-ganglionnaires prennent naissance. Ces derniers innervent le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire.

#### ✓ Les afférences végétatives

Au niveau des organes périphériques, des récepteurs sont reliés aux fibres nerveuses des neurones des ganglions sensitifs dorsaux de la moelle épinière. D'autres afférences proviennent des nerfs crâniens IX et X et sont directement reliées aux noyaux correspondant du tronc cérébral. Ces dernières

sont des éléments du baroréflexe et du chémoréflexe. Les récepteurs impliqués dans le SNS et le SNP sont de deux ordres, les mécanorécepteurs et les chémorécepteurs. Les mécanorécepteurs comprennent les barorécepteurs (sensibles aux variations de pression sanguine) et les mécanorécepteurs musculo-articulaires (sensibles aux variations de tension musculo-articulaire). Les chémorécepteurs comportent les chémorécepteurs vasculaires (sensibles aux variations en concentration d'oxygène ou de dioxyde de carbone) et les chémorécepteurs musculaires (sensibles aux variations de concentration en métabolites produits lors de la contraction musculaire comme l'adénosine ou l'acide lactique).

Il existe également des fibres végétatives afférentes véhiculant des informations en provenance de la périphérie vers le cerveau et les centres régulateurs de l'activité du SNA. Si le rôle de ces fibres afférentes est bien connu au niveau de l'axe intestin-cerveau, les données concernant l'axe cœur-cerveau reste parcellaires. Il a été montré que la destruction des fibres issues des neurones intrinsèques cardiaques, réduit l'hyperactivation sympathique efférente et la taille de l'infarctus chez l'animal [63].

Deux grands mécanismes de régulation nerveuse sont impliqués dans le fonctionnement cardiovasculaire. Il existe ainsi un tonus orthosympathique de base déterminé par les centres végétatifs. Il est à l'origine d'une activité de repos et est impliqué dans les régulations à long terme du système cardiovasculaire, par exemple dans le maintien d'une pression artérielle de repos. En effet ce tonus sympathique est provoqué par la présence de neurones pacemakers qui s'activent de manière autonomes avec une fréquence de décharge de 10 Hertz [58]. À côté de cette régulation lente avec inertie importante, les tonus sympathique et parasympathique peuvent être modulés plus rapidement, par les voies afférentes selon des mécanismes de feedback constituant ce que l'on nomme les réflexes autonomes cardio-vasculaires. Physiologiquement plusieurs boucles réflexes sont mises en jeu.

## b) Les boucles réflexes du système nerveux autonomes

### ✓ Le baroréflexe artériel

Les barorécepteurs artériels sont situés dans la paroi des corps carotidiens et de la crosse aortique. Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement des fibres infligé en permanence par le flux sanguin pulsé et donc par la pression artérielle. Ces tensorécepteurs sont le point de départ d'afférences nerveuses à destinée des centres bulbaires (nerfs de Hering et de Cyon). Une augmentation de la pression artérielle accroît la fréquence de décharge de ces barorécepteurs qui, par action sur les centres bulbaires, provoque une stimulation du tonus parasympathique et une inhibition du système orthosympathique. L'augmentation de la décharge vagale induit une bradycardie, la diminution du tonus sympathique induit une baisse de la contractilité et une vasodilatation. Lors d'une diminution de la pression artérielle, le mécanisme est inverse [58].

### ✓ Le baroréflexe cardio-pulmonaire

Les barorécepteurs cardio-pulmonaires sont localisés au niveau de la paroi des ventricules, à la jonction entre l'oreillette gauche et les veines pulmonaires et à la jonction entre l'oreillette droite et la veine cave supérieure. Ces structures sont sensibles à l'étirement et répondent aux modifications de retour veineux : lors d'une diminution du retour veineux (les barorécepteurs sont désactivés) leur effet inhibiteur est levé entraînant une activation orthosympathique et une vasoconstriction périphérique. Dans le cas d'un accroissement du retour veineux (les barorécepteurs sont activés) leur effet inhibiteur se renforce entraînant une diminution de l'activité orthosympathique et une vasodilatation. La respiration influence directement la pression artérielle (via le retour veineux pulmonaire). L'inspiration induit une augmentation du retour veineux et donc une diminution de la pression artérielle. Ces effets sont inversés en expiration.

### ✓ Le réflexe d'étirement pulmonaire

Des récepteurs sensibles à l'étirement (inspiration) sont situés dans la sous-muqueuse bronchique et les muscles intercostaux. Les fibres afférentes gagnent le noyau du tractus solitaire par la Xème paire de nerfs crâniens. En réponse à une inspiration, il en résulte une expiration via une action inhibitrice sur le centre inspiratoire (réflexe de Hering-Breuer). L'hyperventilation entraîne une inhibition directe du centre sympathique cardiaque. L'arrêt de la respiration lors d'une apnée volontaire en fin d'expiration supprime cet effet inhibiteur et dévoile la réponse orthosympathique réelle résultant de la stimulation des chémorécepteurs sensibles à la pression partielle en oxygène, en dioxyde de carbone ou à la concentration en ion  $H^+$ . Cependant, les mouvements de la cage thoracique induisent également des modifications des pressions intra-thoraciques, ces modifications barométriques provoquent également des modifications du retour veineux, modifiant l'activité des barorécepteurs artériels et cardiopulmonaires [64].

### ✓ Le chémoréflexe

Les chémorécepteurs assurent la détection des modifications des pressions partielles des gaz du sang (hypoxie, hypercapnie), du pH et en réponse activent des centres ventilatoires et cardiovasculaires. Ces derniers sont responsables d'une augmentation de l'activité sympathique à destinée périphérique nécessaire pour restaurer des concentrations normales en gaz du sang [65]. Il faut distinguer deux structures, les chémorécepteurs centraux (dans le tronc cérébral sensible à l'hypercapnie et à l'acidose) et les chémorécepteurs périphériques (davantage sensibles à l'hypoxie). Ces derniers sont localisés au niveau de l'arche aortique et du glomus carotidien. Le stimulus principal des chémorécepteurs périphériques est l'hypoxie et, surtout, la diminution de la pression partielle en oxygène ( $PaO_2$ ). La détection de l'hypoxie est responsable d'une réponse cardiovasculaire (tachycardie, augmentation de la pression artérielle) et ventilatoire (augmentation de la fréquence respiratoire) sous la dépendance du tonus sympathique. L'hyperventilation quant à elle provoque une diminution de l'activation sympathique via la stimulation du réflexe cardio-pulmonaire décrit plus



haut. Enfin, certaines boucles réflexes sont principalement mises en jeu lors de l'exercice musculaire. Il s'agit de l'ergoréflexe composé du mécanoréflexe et du métaboréflexe.

#### ✓ Le mécanoréflexe

Ce réflexe est initié dès le début du mouvement augmentant l'activité des fibres sympathiques à destination cardiaque. Afin de renseigner l'organisme sur l'activité neuromusculaire et sur les mouvements articulaires, les muscles et les tendons ont un équipement sensoriel. Il existe des récepteurs articulaires et des récepteurs musculaires. Au niveau des récepteurs musculaires, il a été décrit 4 types de récepteurs dont 2 sont spécifiques : les organes tendineux de Golgi (situés à la jonction du tendon et du muscle, spécifiquement sensibles à la tension du tendon) et les fuseaux neuromusculaires (sensibles aux états et aux variations de longueur du muscle).

#### ✓ Le métaboréflexe

Durant un effort physique, les métaborécepteurs, localisés au niveau des muscles, sont stimulés par l'accumulation de métabolites (acide lactique,  $H^+$ ,  $K^+$ , ions phosphates, adénosine, prostaglandine et bradykinine). Les afférences neuronales du groupe III et IV sont activées dans les muscles squelettiques en activité [66]. L'activation de ces fibres induit une activation sympathique avec augmentation du débit cardiaque et une redistribution du flux sanguin vers les organes et les muscles sollicités [67].

## D. Physiopathologie des modifications de l'activité du SNA chez l'insuffisant cardiaque chronique

### a) Physiopathologie de l'hyperactivité sympathique

Comme nous l'avons dit précédemment, le SNS est en situation d'hyper-activation permanente chez l'insuffisant cardiaque. Cette modification est précoce dans la maladie et précède parfois même les premiers symptômes. Son rôle initial est 1/ de maintenir le débit cardiaque en augmentant la contractilité et la fréquence cardiaque et 2/ conserver une pression de perfusion tissulaire en provoquant une vasoconstriction artérielle périphérique. Si ces effets paraissent bénéfiques au départ, sur le long terme, la stimulation chronique est délétère pour l'organisme. Au niveau périphérique, on note une augmentation de la réabsorption tubulaire sodée ainsi qu'une activation du système rénine angiotensine. Les résistances artérielles périphériques s'élèvent, ce qui accroît la pré- et post-charge cardiaque. Les volumes cavitaires et les pressions de remplissage augmentent accélérant les contraintes mécaniques sur les parois ventriculaires. Par ailleurs, l'hyperactivité sympathique entraîne au niveau du myocarde des anomalies du cycle du calcium, responsables d'une baisse de la contractilité myocardique et il existe une décompartmentation des récepteurs bêta-adrénergiques [68]. Certains canaux calciques dits lents (L) se mettent à fonctionner de façon spontanée expliquant en partie les arythmies ventriculaires et les morts subites [56]. La noradrénaline libérée au niveau myocardique, a une action toxique directe sur les myocytes en culture et provoque une vasoconstriction coronaire. Elle induit également une régulation négative sur les récepteurs  $\beta$  (« down-regulation ») qui diminuent en nombre et en sensibilité. Ces récepteurs sont donc moins stimulables par les catécholamines, et donc moins efficaces en situation de stress comme par exemple lors d'un exercice physique, ce qui limite la performance. Les effets de l'hyperactivité sympathique sont également extracardiaques. Plusieurs organes sont ainsi altérés par les effets néfastes du SNS. L'insuffisance cardiaque avancée est ainsi caractérisée par un tableau clinique associant plusieurs déficiences. L'hyperactivité sympathique a des effets sur le système immunitaire avec une diminution des défenses immunitaires, métaboliques

avec une tendance à l'insulino-résistance et à une augmentation du métabolisme de base participant à un amaigrissement (cachexie). Les effets pro-inflammatoires et pro-oxydatifs de l'hyperactivité sympathique participent également à la myopathie de l'insuffisance cardiaque [69]. Les effets sont donc aussi musculaires [19] avec une perte des fibres musculaires (amyotrophie) mais également une perturbation du métabolisme de la fibre musculaire. Enfin, l'hyperactivité sympathique perturbe le fonctionnement de la vasomotricité au niveau des muscles striés squelettiques. En effet, le tonus vasoconstricteur induit par l'activation sympathique, est combiné avec une diminution de la fonction endothéliale vasodilatatrice et à la diminution du débit cardiaque ce qui entraîne une ischémie musculaire au repos comme à l'effort.

Les mécanismes de l'hyperactivité sympathique sont multiples [10]. Cette hyperactivité du SNS est expliquée par une modulation des boucles réflexes. En effet, nous avons d'un côté une diminution des réflexes inhibiteurs (baroréflexe et réflexe cardio-pulmonaire) et de l'autre une augmentation des réflexes excitateurs (musculaires et cardiaques). L'activité tonique des centres végétatifs semble également participer à cette hyperactivité sympathique [70, 71]. Le déséquilibre de la balance végétative dans l'IC est illustré par la figure 2.

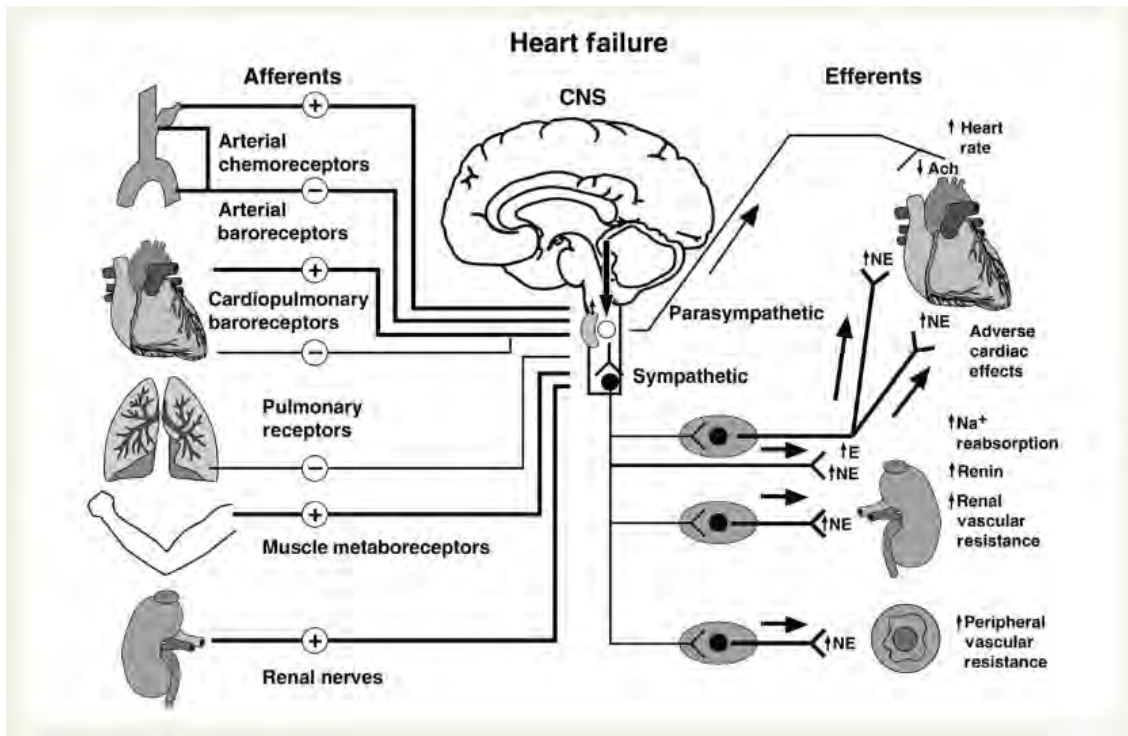


Figure 2: Synthèse des mécanismes d'activation du système nerveux sympathique dans l'insuffisance cardiaque chronique [10].

#### b) Les boucles réflexes dans l'insuffisance cardiaque

De façon très schématique, on note d'une part une diminution des réflexes sympatholytiques et d'autre part une augmentation des réflexes sympatho-excitateurs.

#### ✓ Le Baroréflexe artériel dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque, la sensibilité du baroréflexe (BRS) est diminuée. C'est un marqueur de mortalité indépendant dans l'IC. Dans l'étude ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*), La Rovere et al. ont montré qu'avec un BRS < 3ms/mmHg, les patients IC ont un risque de mortalité multiplié par 2.8 (95% IC 1.24 – 6.16) [72]. Les mécanismes de cette altération du baroréflexe sont multiples et ceci entraîne par conséquent une augmentation de l'activité du SNS. La sensibilité des sinus carotidiens et des barorécepteurs aortiques est mise en cause avec une diminution des afférences vagales en réponse à la vasomotricité artérielle lors de la systole [73]. Dans des modèles

murins, il a été montré également que les concentrations plasmatique en aldostérone, angiotensine II ainsi que le stress-oxydatif (élevés dans l'insuffisance cardiaque) étaient responsables de la diminution de la sensibilité du BRS au niveau périphérique et même au niveau central [74]. En effet, la sensibilité du baroréflexe est modulée par le chémoréflexe [10]. Chez le patient IC ayant une hypersensibilité du chémoréflexe, Despas et al. ont montré que la désactivation de celui-ci par inhalation d'oxygène permettait de diminuer l'activité du SNS mesuré par enregistrement microneurographique de l'activité des fibres sympathiques à destinée musculaire (MSNA) (de  $60.5 \pm 3.2$  à  $52.6 \pm 3.2$  bursts/min,  $P < 0.001$ ) ainsi que d'améliorer le gain du baroréflexe (de  $2.95 \pm 0.56$  à  $6.18 \pm 0.77$ ,  $P < 0.001$ ) [75].

#### ✓ Le chémoréflexe dans l'insuffisance cardiaque

Le chémoréflexe périphérique est également présenté comme un facteur pronostique de mortalité indépendant dans l'insuffisance cardiaque [76]. Les données restent contradictoires mais il semble qu'il y ait une hypersensibilité du chémoréflexe d'après les réponses ventilatoires exagérées à l'hypoxie et à l'effort en général (pente  $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$  augmentée) [77]. Une réponse ventilatoire exagérée à l'hypercapnie a été mise en évidence [78] ce qui sous-tend l'idée d'une hyper activation du chémoréflexe central. Par ailleurs, les expériences chez l'animal rendu insuffisant cardiaque vont plutôt dans les sens d'une hypersensibilité du chémoréflexe périphérique alors que l'hypersensibilité du chémoréflexe central semble normale. Despas et al. ont montré récemment que dans l'insuffisance cardiaque chronique, le chémoréflexe participait à l'hyperactivité sympathique dans certaines situations de comorbidité comme l'insuffisance rénale ou l'anémie [75, 79].

#### ✓ Les réflexes cardio-pulmonaires dans l'insuffisance cardiaque

D'une manière schématique, nous pouvons observer à la fois une baisse des réflexes sympatholytiques et une augmentation des réflexes sympathomimétiques.

Normalement, les volorécepteurs ont un effet inhibiteur sur les efférences sympathiques lorsqu'ils sont soumis à de hautes pressions de remplissage et ce, indépendamment du baroréflexe artériel. Les

volorecepteurs, atriales et ventriculaires, sensibles à l'étirement, sont à l'origine d'une réponse vagale bradycardisante lorsque ces mécanorécepteurs intra-myocardiques sont stimulés par une augmentation des pressions d'éjection ou de remplissage. Dans l'insuffisance cardiaque, il se produit une diminution de ce réflexe malgré l'augmentation des pressions de remplissage au niveau des cavités cardiaques. Ainsi, les afférences sympathiques à destinée cardiaque ne diminuent pas. Ce réflexe serait médié par l'angiotensine II ce qui peut expliquer que certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion restaurent ce réflexe. Par ailleurs, des réflexes sympatho-exciteurs spécifiques au niveau cardiaque et déclenchés à partir d'afférences myélinisées cardiaques sont impliqués dans l'insuffisance cardiaque [80].

#### ✓ L'ergo-réflexe dans l'insuffisance cardiaque

À l'effort, la mise en jeu des ergorécepteurs (mécanorécepteurs musculoarticulaires et métaborécepteurs musculaires) est concomitante d'une activation d'origine centrale et entraîne une modification de l'activité sympathique de l'organisme dont le but est l'adaptation de la perfusion musculaire en fonction des besoins. Dans l'insuffisance cardiaque, ces réflexes musculaires sont amplifiés augmentant la ventilation et la réponse sympathique à l'effort. Par exemple, dans l'étude de Notarius et al., [81] les auteurs ont pu montrer via un test isométrique et isotonique (handgrip) que 1/ l'activité sympathique enregistrée par MSNA était plus importante chez les patients IC par rapport aux sujets sains ; 2/ chez l'insuffisant cardiaque, il y aurait une corrélation inverse entre la capacité physique ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ) et l'activité sympathique (MSNA) au repos comme à l'effort ; 3/ en post-effort, l'activité sympathique reste élevée chez l'IC [81]. Les résultats suggèrent donc une hyper-activation à la fois des mécano/métabo réflexes par rapport aux sujets sains [82, 83].

### ✓ Défaut de compensation du système parasympathique

La fréquence cardiaque de repos et la fréquence cardiaque de récupération post effort sont des marqueurs du tonus vagal et témoignent également du risque relatif de mort subite [84]. Dans l'insuffisance cardiaque, la FC de repos est plus élevée et la récupération cardiaque post effort est moins rapide par rapport aux sujets sains [84, 85] témoignant de l'altération du tonus parasympathique qui accompagne la maladie. Certains auteurs font l'hypothèse d'une inhibition directe de l'activité vagale par la stimulation des afférences sympathiques cardiaques issues de l'augmentation du volume ventriculaire qui étire les mécanorécepteurs myocardiques [86], se traduisant par une altération de la variabilité sinusale [14] et du baroréflexe [10]. Chez l'animal avec dysfonction ventriculaire gauche provoquée, la transmission synaptique au sein des ganglions vagues est réduite ce qui constitue l'anomalie principale de la diminution de l'activité vagale. Elle est liée à une altération du fonctionnement des récepteurs nicotiques ganglionnaires qui subissent des modifications de leur composition [87].

### c) Rôle des comorbidités et des facteurs de risque dans l'augmentation du SNS

En plus de l'altération de la fonction systolique, il existe une association fréquente de comorbidités qui participent à aggraver le déséquilibre du SNA dans l'insuffisance cardiaque ainsi que le pronostic. Il a été montré que 39% des patients ICC présentaient au moins 5 comorbidités qui en plus de l'aggravation du pronostic participent souvent à altérer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Les comorbidités les plus fréquentes sont : HTA (55%), DT2 (31%), BPCO (26%). Seulement 4% des patients présentent une insuffisance cardiaque seule [88]. Les auteurs ne précisent pas s'il s'agit des patients ICC à FEVG altérée ou préservée.

### ✓ Maladies métaboliques

La présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires participe à amplifier l'hyperactivité du SNS. Ainsi, l'excès de masse grasse androïde est associée à une augmentation de la MSNA et du risque

cardiovasculaire [89]. Au cours d'un régime hypocalorique permettant la perte de 10% du poids du corps chez des obèses hypertendus, l'activité du SNS mesurée par MSNA est réduite ( $33 \pm 3$  à  $22 \pm 3$  bursts/min) [90]. Concernant l'hypertension artérielle, les données montrant une hyperactivité du SNS sont maintenant bien établies [91]. Ceci explique les effets délétères cardiovasculaires observés et constitue une cible thérapeutique particulièrement intéressante au-delà des médicaments agissant seulement sur la vasomotricité ou la natriurèse. Enfin le diabète de type 2 constitue également une étiologie d'hyperactivité du SNS. En effet, il a été montré que l'activité MSNA chez des sujets hypertendus était plus importante en cas de diabète de type 2 associé et était en lien avec une majoration des taux d'insuline circulante aggravant ainsi le risque cardiovasculaire [92].

#### ✓ Troubles du contrôle respiratoire durant le sommeil

On estime qu'environ plus d' 1/3 des patients insuffisants cardiaques souffre de troubles ventilatoire durant le sommeil [11]. La prévalence est estimée entre 40 et 70% chez les patients insuffisants cardiaques au cours des stades II et III de la NYHA [93]. Au cours du SAS, l'hyperactivité des chémorécepteurs périphériques s'explique la nuit par l'exposition à des épisodes d'hypoxies intermittentes au cours des apnées. L'hyperactivité sympathique nocturne engendrée perdure également la journée et ce même en situation de normoxémie. Cette observation suggère une augmentation du tonus de base de l'activité des chémorécepteurs périphériques [94]. Les respirations de type Cheynes-Stokes qui correspondent à des fluctuations spontanées du débit respiratoire d'origine centrale arrivent généralement pour les stades de gravité les plus avancés et concernent jusqu'à 40 à 45% des stades III à IV de la NYHA [95].

#### ✓ L'insuffisance rénale

L'insuffisance cardiaque favorise l'insuffisance rénale (et inversement) par plusieurs mécanismes. Ainsi, la diminution du débit cardiaque retentit sur le débit de filtration glomérulaire occasionnant la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle. L'atteinte rénale n'est pas seulement un témoin de



la sévérité de l'insuffisance cardiaque mais un véritable acteur, favorisant la rétention hydrosodée et aggravant la dysfonction endothéliale. La diminution du débit rénal observée chez l'insuffisant cardiaque favorise l'activation des systèmes neuro-hormonaux dont l'axe rénine angiotensine aldostérone et le système orthosympathique. Un certain nombre d'études montre une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche après transplantation rénale chez des sujets qui ont une pathologie rénale chronique [96].

### ✓ La sédentarité

Comme nous l'avons vu précédemment, la sédentarité est particulièrement fréquente dans l'insuffisance cardiaque chronique et particulièrement si le stade NYHA est élevé [97]. Si les effets de l'exercice physique sur les modulations du SNA sont étudiés dans diverses populations, les effets de la sédentarité le sont beaucoup moins. Son influence sur l'hyperactivité du SNS est suggérée par plusieurs études qui ont évalué l'effet du réentraînement à l'effort. En effet, ces études montrent une diminution (voir une normalisation) de l'activité MSNA autour de 30-35 burst/min ainsi qu'une diminution de la fréquence cardiaque de repos [98, 99]. Chez le sujet sain sédentaire, il semble qu'une période de 8 semaines de repos complet après 12 semaines d'entraînement, « annule » les bénéfices obtenus par l'exercice sur la balance végétative cardiaque [100].

En résumé, l'insuffisance cardiaque est à l'origine d'une activation précoce des systèmes neuro-hormonaux, ayant pour but de maintenir une pression artérielle systémique par le biais d'une vasoconstriction artérielle et veineuse et d'une augmentation de la volémie. Cette hyperactivité des divers systèmes neuro-hormonaux, globalement corrélée au degré de l'insuffisance cardiaque, favorise la création d'un cercle vicieux. L'hyperactivité sympathique retrouvée dans l'insuffisance cardiaque est la résultante de modifications de boucles réflexes périphériques elles-mêmes secondaires à la défaillance cardiaque. Cette activation du système sympathique est en fait rapidement délétère. D'un côté, certains réflexes sont inhibés comme le baroréflexe ou certains réflexes sympatholytiques liés aux barorécepteurs cardiopulmonaires. De l'autre, certains réflexes sont hyperactivés comme l'ergo réflexe musculaire, le réflexe sympathique cardiaque, le chémoréflexe. De plus, il existe des modifications directes des centres végétatifs qui participent eux-mêmes à l'hyperactivité sympathique. Par ailleurs, le système parasympathique est défaillant et ne permet pas de compenser cet excès d'activation sympathique. Les modifications des conditions de charge du ventricule gauche, l'augmentation de la post-charge liée à la vasoconstriction artériolaire, l'augmentation de la pré-charge liée à la vasoconstriction veineuse et à la rétention hydrosodée favorisée par la diminution du débit sanguin rénal, dégrade la fonction systolique ventriculaire gauche. De plus, l'augmentation des catécholamines augmente les besoins d'oxygène du myocarde et entraîne une surcharge calcique intracellulaire au niveau des myocytes, favorisant l'ischémie et les troubles du rythme expliquant le risque élevé de mort subite dans la maladie.

## E. Méthodes d'évaluation du SNA

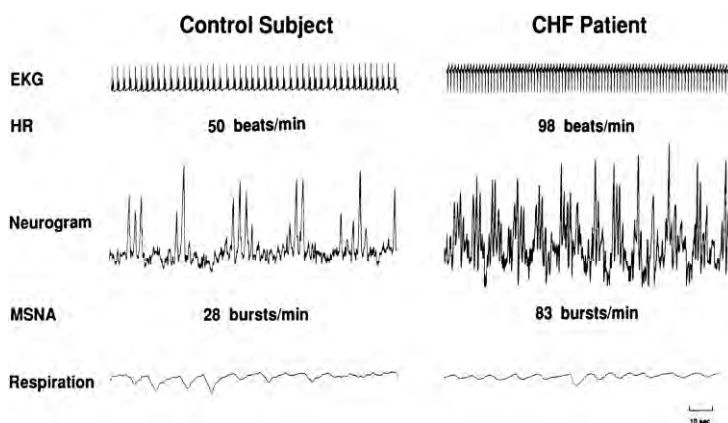
L'activation du système nerveux végétatif cardiovasculaire au niveau central produit une réponse efférente transmise aux organes périphériques via les efférences végétatives décrites plus haut. L'activité végétative cardiovasculaire peut être mesurée grâce à des techniques correspondant à l'analyse de la réponse des organes à l'activation sympathique ou parasympathique, comme la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC ou HRV en anglais), l'évaluation de la sensibilité du baroréflexe (BRS), ou via l'enregistrement *in situ* de l'activité des efférences sympathiques par microneurographie des fibres sympathiques à destinée musculaire (MSNA), par scintigraphie myocardique ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) ou par mesure du taux plasmatique des catécholamines. Ces différentes techniques sont largement utilisées en Recherche Clinique, moins en pratique courante. D'ailleurs il n'existe pas de technique de mesure directe du SNP chez l'homme en pratique courante.

### a) La microneurographie (MSNA)

Il s'agit de la seule technique d'évaluation directe du système nerveux sympathique. Le principe de cette technique repose sur l'enregistrement, via une microélectrode insérée en sous-cutanée, des potentiels d'action parcourant par exemple le nerf fibulaire. Ce dernier est généralement choisi car facilement accessible et riche en fibre efférentes orthosympathiques. Il s'agit de l'activité efférente sympathique à destinée des vaisseaux artériels des muscles de la jambe concernée. On recueille ainsi en continu une activité électrique du nerf sous forme de pics ou bursts dont le nombre par minute est proportionnel à l'activité sympathique du sujet. Il existe une relation étroite entre la MSNA et l'activité générale sympathique du sujet à chaque instant.

L'intensité de l'activité orthosympathique, lors d'un enregistrement multiunitaire, est quantifiée en comptabilisant le nombre de pics sur une période déterminée (5 minutes pour des conditions basales par exemple) et rapportée en bursts/min. L'activité est également exprimée en bursts/100 battements cardiaques. En effet, l'activité orthosympathique présente un effet chronotrope direct et à l'inverse

chaque battement cardiaque est susceptible de générer un « burst » via le baroréflexe. Par conséquent, la quantification de l'activité rapportée à la fréquence cardiaque permet de renseigner sur la relation entre activité du système nerveux orthosympathique et fréquence cardiaque. D'un point de vue physiologique, il est considéré que l'activité orthosympathique ne peut excéder 1 burst pour 1 battement cardiaque. L'interprétation des résultats est basée sur des valeurs de référence obtenues chez les sujets sains [82, 83]. L'activité MSNA de repos peut varier selon plusieurs phénomènes physiologiques : l'âge [84], le genre, le tabac ou l'alcool... Au cours de l'insuffisance cardiaque, la MSNA est augmentée au repos comme nous l'avons vu précédemment. Une valeur supérieure à 49 bursts/min est un facteur pronostic indépendant de mortalité [86]. Il n'est pas rare de voir des valeurs augmentées par 3 par rapport aux sujets contrôles comme le montre le tracé de la figure 3 d'après Van de Borne et al. [101].

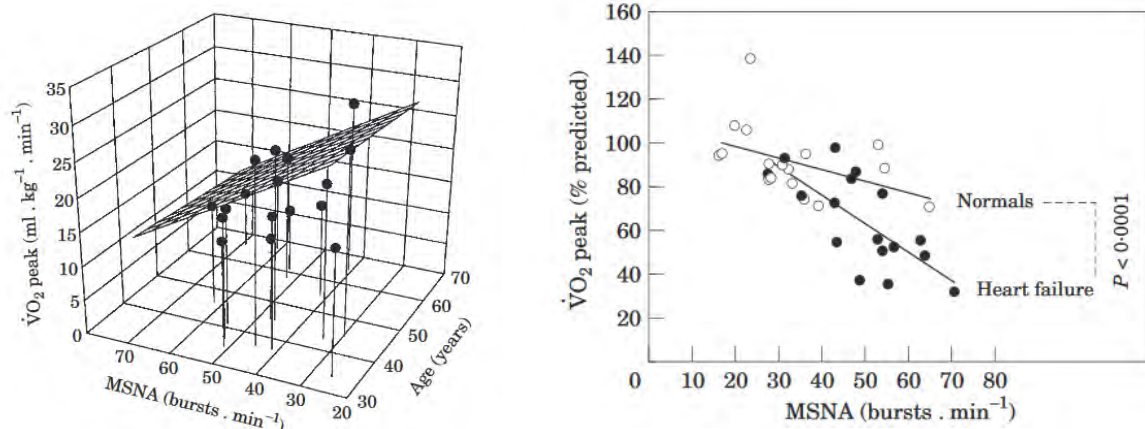


**Figure 3: MSNA chez un sujet sain et chez un sujet ICC sévère. Van de Borne P et al. Circulation. 1997**

L'enregistrement de la MSNA peut être effectué en situation de repos mais également lors d'épreuves stimulant les récepteurs impliqués dans la régulation du système nerveux sympathique. On peut ainsi réaliser des enregistrements lors de plusieurs situations : 1/ Administration de gaz pour faire varier la  $CaO_2$  ou la  $CaCO_2$  pour tester les chémorécepteurs périphériques ou centraux ; 2/ Épreuve de handgrip (contraction isométrique des fléchisseurs des doigts et du poignet) pour réaliser une stimulation des ergorécepteurs musculo-articulaires (mécanoréflexe et métaboréflexe) ; 3/ Épreuve

d'ischémie musculaire à l'aide d'un garrot artérioveineux pendant 3min pour stimuler les métaborécepteurs isolément après épreuve de handgrip ; 4/ Étude de la variation du baroréflexe spontané en corrélant la probabilité de décharge des bursts lors de chaque diastole en fonction du niveau de pression artérielle diastolique.

Le lien entre sévérité de l'insuffisance cardiaque et la capacité physique est clairement établi. Dans l'insuffisance cardiaque, les valeurs de MSNA sont inversement corrélées au pic de  $\dot{V}O_2$ . Notarius et al. [102] ont enregistré les valeurs de MSNA et de  $\dot{V}O_2$  pic chez 17 patients IC (FEVG 26%) et 17 sujets sains de même âge (47 ans). Le pic de  $\dot{V}O_2$  est plus faible et les valeurs de MSNA sont plus élevées chez les patients IC comparativement aux sujets sains :  $20.6 \pm 1.7$  vs  $32.2 \pm 2.6$  ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> ;  $p < 0.001$  et  $49.3 \pm 2.8$  vs  $33.0 \pm 3.3$  bursts.min ;  $p < 0.001$  respectivement. Les auteurs retrouvent une relation linéaire statistiquement significative entre les valeurs de MSNA et le pic de  $\dot{V}O_2$  uniquement chez les patients IC,  $p < 0.02$  (figure 4).



**Figure 4: Relation entre le pic de  $\dot{V}O_2$  et la MSNA mesurée au repos chez des patients ICC.**

À gauche, le graphique tridimensionnel montre les données individuelles et un plan de régression. L'équation de régression correspondante est :  $\dot{V}O_2$  pic =  $40.5 - (0.347 \times MSNA) - (0.057 \times \text{age})$ . À droite, le graphique illustre la relation entre le pic de  $\dot{V}O_2$  (% des valeurs théoriques) et la MSNA chez l'ICC et chez le sujet sain. Les droites de régressions sont significativement différentes l'une de l'autre ( $p < 0.0001$ ). Pour les patients ICC :  $\dot{V}O_2$  pic % =  $1.28 \text{ MSNA} + 127.6$  ( $r = -0.71$ ,  $p < 0.001$ ). Pour les sujets sains :  $\dot{V}O_2$  pic % =  $0.515 \text{ MSNA} + 108.6$  ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.08$ ).

## b) Le dosage des catécholamines

L'activité du SNS peut être également évaluée par la mesure dans l'excrétion urinaire de 24 heures de l'adrénaline (AD) et de la noradrénaline (NAD) ou de leurs précurseurs et métabolites. Cependant, cette technique ne peut pas renseigner sur des modifications de l'activité sympathique à court terme. De plus, l'excrétion urinaire des catécholamines est strictement sous la dépendance des fonctions rénales, ainsi cette technique ne peut pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale (environ 1/3 des patients ICC [103]). Cette approche a été supplantée par la mesure de la concentration plasmatique de NAD et AD pour caractériser l'activité orthosympathique chez l'homme [104]. Cependant, la concentration de NAD plasmatique est influencée par le niveau d'activité « global » du SNS mais ne renseigne pas sur l'activité au niveau régional ou d'un organe (rein, cœur) [105]. De plus, la mesure de la concentration plasmatique ne permet pas de discriminer l'origine centrale (augmentation de la sécrétion) ou périphérique (diminution de la clairance ou augmentation de la recapture) d'une augmentation du neurotransmetteur [104]. De plus, si la technique reste sensible, sa reproductibilité est plus faible que les enregistrements effectués par microneurographie [104]. Des conditions standardisées sont nécessaires pour une meilleure fiabilité des résultats (période de la journée similaire pour comparer plusieurs dosages, repos strict durant les 20 minutes précédant le prélèvement, restriction 48h avant : ne pas consommer de café, chocolat, banane, tabac). Chez les patients IC, l'importance de l'activation neuro-hormonale et en particulier les niveaux élevés de NAD plasmatique se sont révélés être un facteur pronostique indépendant de mortalité [106].

## c) Le spillover de la noradrénaline

La technique de spillover a été validée pour mesurer le relargage de la NAD spécifique transmis à un organe afin d'étudier les fonctions orthosympathiques régionales [107] (contrairement aux mesures de la concentration du neuromédiateur dans le plasma qui renseigne sur l'activité « global » du SNS). La quantification de la NAD libérée n'est pas seulement déterminée par le niveau de relargage du neuromédiateur qui dépend de la décharge des nerfs orthosympathique et de la densité neuronale,

mais également par des mécanismes compétitifs de recapture, de métabolisation et de diffusion dans le flux circulatoire [108]. De par cette technique, le relargage de la NAD (et donc l'activité orthosympathique) est plutôt déduit que mesuré directement. La méthode de radiomarquage de la noradrénaline est basée sur un principe de perfusion de petites quantités de noradrénaline marquée par isotope radioactif, le tritium [109]. Cette technique estime la clairance tissulaire de la noradrénaline depuis le secteur plasmatique afin de déterminer le spillover du neurotransmetteur de la jonction neuroeffectrice. Durant une administration constante de noradrénaline radiomarquée et avec une cathérisation régionale, le niveau spécifique du spillover de la noradrénaline peut être déterminé par dilution de l'isotope [109]<sup>1</sup>.

#### d) La scintigraphie cardiaque au [<sup>123</sup>I]-MIBG

La méta-iodobenzylguanidine, ou encore MIBG est une molécule radiomarquée à l'iode 123 analogue fonctionnel de la noradrénaline dans le sens où elle subit le même devenir que le neurotransmetteur avec en particulier une recapture neuronale par le transporteur NET. La scintigraphie myocardique à la MIBG évalue donc la densité des fibres noradrénergiques myocardiques disponibles et leurs niveaux d'activités. Ainsi, c'est un moyen peu invasif d'évaluation des mécanismes présynaptiques de recapture et de relargage de la noradrénaline. La fixation myocardique de la MIBG est diminuée lors des atteintes des neurones post-ganglionnaires du système nerveux orthosympathique. Lors de l'exploration scintigraphique à la MIBG du patient insuffisant cardiaque, les temps d'acquisition de la radioactivité précoces et tardifs sont couramment fixés à 30 minutes et 4 heures après l'injection intraveineuse du médicament [110]. La fixation cardiaque précoce de la MIBG n'est pas différente chez les sujets insuffisants cardiaques et chez les sujets normaux. Néanmoins, il existe une diminution de la

---

<sup>1</sup> Spillover régional de la noradrénaline : =  $[(Cv-Ca) + Ca * E] * PF$

*Cv* : concentration en noradrénaline au niveau veineux ; *Ca* : concentration en noradrénaline au niveau artériel ; *E* : fraction d'extraction de la noradrénaline tritiée à travers l'organe ; *PF* : flux plasmatique.

fixation myocardique tardive de MIBG chez les insuffisants cardiaques [111]. Dans la mesure où la fixation myocardique tardive à la MIBG est corrélée à la concentration de noradrénaline intra-myocardique, aux paramètres hémodynamiques de dysfonction ventriculaire gauche tels que la fraction d'éjection, cet examen a montré sa valeur prédictive dans l'IC [112, 113]. De plus, il semble que la disparition de la MIBG du myocarde (Wash Out Rate) dans les premières heures soit plus importante chez l'insuffisant cardiaque [111]. Cette diminution de MIBG intra-vésiculaire ne reflète pas une diminution de la densité des fibres sympathiques cardiaques, mais plus probablement une augmentation de la sécrétion de neurotransmetteur secondaire à l'augmentation de l'activité sympathique.

#### e) L'analyse du baroréflexe spontané

Les méthodes non invasives d'analyse du baroréflexe spontané permettent de déterminer le point d'équilibre (set point) ainsi que le gain exprimé en ms/mmHg. L'analyse du baroréflexe spontané consiste à monitorer en continu la pression artérielle et la fréquence cardiaque sur une période minimale de 5 minutes. Deux analyses peuvent être effectuées : une analyse séquentielle dans le domaine temporel et une analyse spectrale. La méthode séquentielle repose sur la détection de séquences d'au moins trois battements cardiaques au cours desquelles une augmentation (ou une baisse) de pression artérielle est suivie d'un allongement (ou d'un raccourcissement) de l'intervalle RR [114, 115]. Les valeurs seuils pour les variations de pression artérielle et intervalle RR sont respectivement de 1 mmHg et 6 ms. Chaque séquence permet de produire une droite dont la pente est calculée, et la valeur moyenne des pentes ainsi déterminées fournit la sensibilité du baroréflexe. L'analyse fréquentielle par transformée de Fourier à partir des variations de FC et de pression artérielle systolique permet de déterminer les puissances spectrales en basse fréquence (LF) et en haute fréquence (HF) de chacun des deux paramètres. Un index alpha est calculé comme la racine carrée du ratio de la puissance LF de la PSA sur la puissance LF de la FC (index alpha LF). Le même calcul peut être fait sur les puissances HF (index alpha HF).



#### f) La variabilité de la fréquence cardiaque

Rappelons tout d'abord que la VFC n'est pas une mesure du système nerveux autonome en général mais est une mesure (non invasive) de l'activité végétative agissant sur le nœud sinusal (le nœud sinusal lui-même a également sa propre variabilité qui est indépendante du SNA, on parle de VFC intrinsèque qui persiste par exemple lors de la dénervation cardiaque).

Les intervalles (exprimés en ms) entre les battements cardiaques consécutifs ne sont jamais les mêmes et varient en fonction des efférences sympathiques et parasympathiques, il s'agit de la variabilité sinusale. De manière schématique une variabilité élevée indique une bonne capacité immédiate d'adaptation du cœur aux sollicitations. À l'inverse une variabilité déprimée marque une « rigidité » du système à s'adapter ; la VFC est un marqueur pronostique indépendant de mortalité cardiovasculaire [116, 117].

L'analyse est effectuée *a posteriori* à partir d'un enregistrement ECG sur 24 heures en général mais des analyses sur des périodes plus courtes (5 minutes) sont aussi validées. L'enregistrement doit être de bonne qualité. Les extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires doivent être éliminées. Les artéfacts et les fausses pauses dues aux QRS d'amplitude trop faible pour être analysés par l'appareil de mesure sont à éliminer manuellement.

En 1996, un Groupe de travail (Task Force) regroupant la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et la Société Nord-Américaine d'Électrophysiologie (NASPE) a défini et établi des normes de mesure, sur l'interprétation physiologique et l'utilisation clinique de la VFC. Les données obtenues dans le domaine temporel et celles obtenues dans le domaine fréquentiel représentent aujourd'hui les moyens d'apprécier la VFC [116].

#### ✓ L'analyse temporelle :

Elle permet de déterminer à la fois la fréquence cardiaque sur la période d'enregistrement (24h, nocturne, diurne) et les intervalles de temps entre 2 complexes QRS normaux (intervalle RR ou NN

pour « Normal-to-Normal-interval »). La déviation standard des intervalles R-R normalisés successifs (SDNN en ms) renseigne sur la variabilité globale.

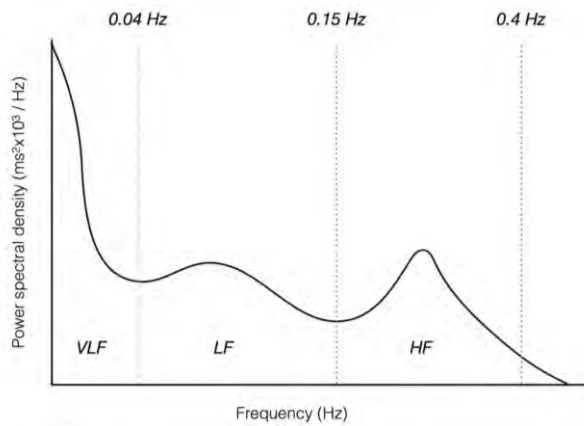
L'analyse temporelle permet de représenter la variabilité sinusale sous forme d'un histogramme. Chez le sujet sain, celui-ci possède un aspect bimodal avec un pic majeur centré sur les intervalles RR les plus courts. L'histogramme chez les patients IC a un aspect très différent. En effet, les intervalles RR sont peu variables au cours du temps et à l'origine d'un pic unique sur l'histogramme [118]. Le tableau 1 regroupe les variables temporelles recueillies au cours de l'enregistrement ECG et leurs interprétations possibles [116].

**Tableau 1: Définitions des mesures du domaine temporel retenues d'après (ESC/NASPE 1996)**

Variable	Unité	Définition
SDNN	ms	Déviati on standard de tous les intervalles NN. Tous les intervalles RR qui commence ou se termine par une ESSV ou un ESV est supprimé de la séquence. Il reflète tous les composants cycliques responsables de la variabilité pendant la période d'enregistrement. Sur 24h, il englobe les variations à court terme de la HF, ainsi que les composantes de fréquences les plus basses. Sa comparaison ne peut se faire qu'à partir d'enregistrement de durée égale.
SDANN	ms	Déviati on standard de la moyenne des intervalles mesurés toutes les 5min, en moyenne sur une période de 24h. Il fournit des informations sensibles sur les basses fréquences correspondant à l'activité physique, la modification de l'inclinaison, la variation nyctémérale. Il exprime la variabilité globale des cycles de 5 min, c'est-à-dire la variabilité à long terme.
RMSSD	ms	Moyenne quadratique des intervalles R-R successifs. Il exprime aussi la variabilité des hautes fréquences principalement d'origine parasympathique, modulée par la respiration. Cette mesure est préférable à pNN50 et à NN50 d'après le Task Force.
pNN50		Pourcentage de différences entre les intervalles NN successifs sur les 24h supérieurs à 50ms. Il calcule le pourcentage de différences entre les intervalles NN successifs sur les 24h supérieurs à 50ms.

### ✓ L'analyse fréquentielle :

L'analyse fréquentielle donne des informations sur la variance globale de la FC, non plus dans le temps, mais en fonction des oscillations périodiques qui la composent. Les méthodes dites non paramétriques comme l'analyse fréquentielle sont essentiellement basées sur l'algorithme de Fourier où chaque signal stationnaire (dont le spectre fréquentiel varie peu au cours d'une période temporelle limitée) peut être décomposé en une somme de sinusoides simples de fréquences croissantes. La transformation de Fourier est alors une opération mathématique complexe qui consiste à décomposer une fonction selon ses fréquences. Elle transforme une fonction  $f(t)$  dépendant du temps, en une fonction  $F(f)$  dépendant de la fréquence. Cette analyse qui nécessite de lourds calculs fut rendue plus opérationnelle par la suite grâce à l'automatisation et à la simplification des calculs. Le signal issu de l'ECG est analysé avec un algorithme utilisant la transformée rapide de Fourier (Fast Fourier Transform : FFT) afin d'obtenir un spectre. La FFT s'applique aux signaux stationnaires constitués d'un nombre de valeurs égal à une puissance de 2. La fréquence cardiaque, les intervalles RR oscillent de manière régulière dans certaines conditions et sur des courtes périodes d'enregistrement. Le signal est donc stationnaire. Dans les études de la VFC il s'agit généralement de séries de valeurs de  $256 = 2^8$ ,  $512 = 2^9$ , ou  $1024 = 2^{10}$  valeurs sans artefacts ou extrasystoles. Le signal interpolé est échantillonné à une fréquence de 4 Hz soit 4 points par secondes. Le spectre affiche sur une échelle de fréquences, la densité spectrale (en millisecondes au carré :  $ms^2$ ) du signal étudié. L'échelle de fréquence a été subdivisée en trois classes (représentée par la figure 5).



**Figure 5: Les trois principales composantes spectrales: HF (hautes fréquences) LF (basses fréquences, BF), VLF (très basses fréquences, TBF).** Très Basses Fréquences (TBF : 0.003-0.04 Hz), Basses Fréquences (BF : 0.04 à 0.15 Hz), Hautes Fréquences (HF : 0.15 à 0.4 Hz).

Les paramètres spectraux (TBF, BF, HF), la puissance spectrale totale (PSD= densité du spectre entier) ainsi que le rapport BF/HF sont calculés à partir de la FFT de l'ECG. Comme pour l'analyse temporelle, chaque paramètre peut être décliné et comparé selon différentes périodes ou activités. Pour compléter les renseignements apportés par l'expression en valeur absolues (ms<sup>2</sup>), l'expression des BF et HF va alors se faire en unités normalisées (« u.n. » ou normalized units).

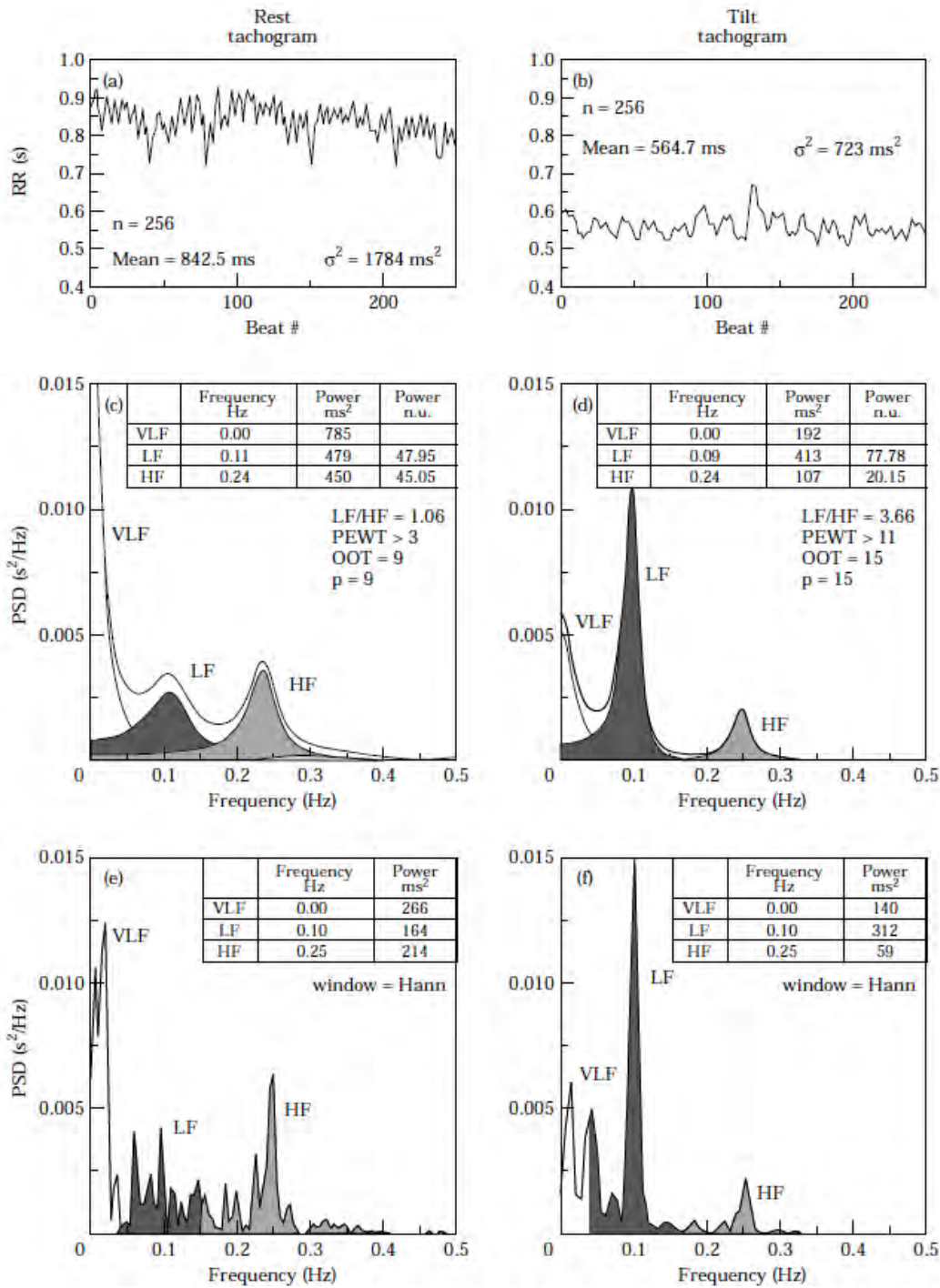
Les HF reflètent essentiellement les modulations du SNP [119]. Elles fournissent des informations sur la réponse du nœud sino auriculaire à l'activité du SNP et sont potentiellement influencées par le rythme respiratoire ce qui peut modifier l'interprétation sur des analyses de VFC à partir d'enregistrements courts sur 5 min dans lesquels il est important de fixer la fréquence respiratoire (généralement à 15 cycles par min) pour comparer les résultats dans le temps [120, 121]. Les conclusions sont moins unanimes concernant les BF, puisqu'elles peuvent être le reflet des modulations conjointes du SNS et du SNP ou seraient uniquement le reflet du SNS surtout si elles sont exprimées en unités normalisées [116, 122]. Néanmoins, une récente étude ne montre aucune corrélation entre les BF et le SNS [123]. À cela vient s'ajouter l'influence du rythme respiratoire, qui apparaît dans les BF lorsqu'il est supérieur à 8 respirations / minutes. Les TBF (inférieures à 0,003Hz) sont modulées par le rythme circadien, la vasomotricité intrinsèque, la thermorégulation...

[124]. Le rapport BF / HF, serait donc un reflet de la balance autonome [116] puisqu'il permettrait de distinguer l'équilibre entre le SNS et le SNP, ou la prédominance d'une de ces composantes en fonction de la période étudiée (sommeil, effort...).

D'autres algorithmes comme la méthode autorégressive (méthode dite paramétrique) ou la transformée en ondelettes permettent également d'étudier des signaux stationnaires ou non comme cela peut être le cas à l'exercice.

### **L'autorégression :**

Le spectre obtenu par FFT contient les pics déterminés pour toutes les valeurs spectrales du signal. La technique de l'autorégression, elle, concentre les données spectrales autour des pics les plus significatifs tentant ainsi d'en exclure le bruit contenu dans le signal. Dans l'utilisation pratique cette différence est réduite par l'utilisation d'algorithmes de filtrage pour stabiliser la variabilité estimée à partir de la FFT. Il en résulte un aspect lissé des spectres de puissance où les harmoniques principaux peuvent être facilement distingués (figure 6). Cette méthode présente aussi l'avantage de calculer la densité spectrale même avec un petit nombre de valeurs lorsque le signal est considéré comme stationnaire.



**Figure 6 : tachogrammes (a et b) de 256 battements cardiaques chez un sujet sain au repos, allongé et lors d'un tilt test.**

Les figures (c) et (d) représentent respectivement les spectres de fréquence des tachogrammes (a) et (b) réalisés par une méthode paramétrique autorégressive, alors que les spectres (e) et (f) ont été calculés à partir des mêmes tachogrammes à l'aide d'une méthode non paramétrique (FFT). On peut constater la différence d'aspect des spectres obtenus à partir des deux méthodes fréquentielles, la méthode paramétrique donne un spectre à l'aspect plus lisse au regard de celui obtenu avec une FFT (d'après [116]).

## **L'analyse par ondelettes :**

La décomposition en ondelettes est une méthode proche de l'analyse temps/fréquence. La méthode de décomposition en ondelettes est cependant plus adaptée dès que l'échantillon n'est pas stationnaire comme pendant un effort [125] ou encore pendant un évènement ischémique [126]. À la différence de l'analyse spectrale, la méthode des ondelettes n'utilise pas que des fonctions sinusoïdales mais une ondelette de forme définie appelée « ondelette mère » que l'on peut modifier par dilatation et translation [127]. Le processus de transformation en ondelettes consiste à réduire le signal de base en une somme d'ondelettes de dilatation et translation différentes. Une fois ce procédé accompli, il est possible de placer sur un périodogramme de manière identique à la méthode des fenêtres glissantes pour obtenir des informations de fréquence et de puissance [127]. Contrairement à la transformée de Fourier, elle va permettre une analyse de profil temporel immédiat.

### **✓ Avantages et Limites de la mesure de la VFC**

Stein et al. ont mesuré les indices de la VFC, chez des patients avec une IC chronique, à 2 semaines d'intervalle, et ont montré que les données des domaines temporel et fréquentiel étaient stables au fil du temps chez ces patients [128].

L'analyse de la VFC mesure les variations d'intervalle RR et ne peut pas être utilisée chez les patients présentant un trouble du rythme auriculaire, notamment une FA, ou ceux ayant un grand nombre de battements ectopiques.

Les données obtenues sur un enregistrement de longue durée peuvent être biaisées par les conditions extérieures. Outre le SNA, il existe de nombreux facteurs de confusion tels que : l'entraînement, l'âge, le sexe, la prise d'alcool, les pathologies respiratoires, les variations circadiennes du rythme cardiaque, la température, l'anémie, les dysthyroïdies. Il est ainsi important de normaliser les situations environnementales lors de l'examen des données de la VFC [129].

Il n'est pas identifié clairement dans les recommandations de valeur seuil permettant de définir les valeurs « normales » et « anormales » de la VFC en fonction des différents sous-ensembles de patients. Néanmoins, de nombreuses études ont étudié la VFC comme facteur pronostique dans la sous-population de patients IC, nous permettant de développer son utilisation en pratique clinique.

Depuis une vingtaine d'années maintenant, plusieurs travaux ont indiqué qu'une diminution de la VFC est associée au risque de maladies cardiovasculaires et de mort subite. Dans l'insuffisance cardiaque par exemple, la diminution de la VFC (tant sur les paramètres temporels que spectraux) est corrélée positivement à la morbi-mortalité constituant ainsi un facteur pronostique [130].

L'analyse des intervalles RR permet dans une certaine mesure d'avoir une quantification de la part sympathique et surtout parasympathique expliquant la variation de la fréquence cardiaque observée. Ceci est surtout fiable concernant le parasympathique et son lien avec le spectre HF et les paramètres temporels comme le RMSSD et le PNN50. À contrario, les bandes de basse fréquence de la variabilité sinusale, ne renseignent pas rigoureusement sur le niveau de décharge du système nerveux orthosympathique. Ces paramètres sont également sous l'influence de la fonctionnalité de l'arc baroréflexe. Ainsi, des données montrent que la puissance spectrale de basse fréquence est souvent sans relation avec le spillover de la noradrénaline cardiaque ou avec la fréquence de décharge mesurée par microneurographie. Un moyen de sensibiliser l'expression de l'activité sympathique est la réponse à la modification posturale (tilt test) qui a largement été étudiée lors de la validation de la technique [131]. De tous les stimuli, c'est une des situations qui permet la mesure d'une réponse orthosympathique appropriée par l'augmentation de l'énergie des bandes de basses fréquences comme l'illustre la figure 6 (Task Force 1996). Cependant, la modification de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle lors du tilt test constitue un cas particulier. Plus généralement, les modifications cycliques à court terme de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont attribuables aux influences du système nerveux autonome provenant de la mise en jeu de l'arc baroréflexe.



### g) Facteurs pronostiques du déséquilibre du SNA

Les méthodes de mesures de l'activité du SNA précédemment décrites renseignent sur des valeurs « limites » au-delà desquelles le risque de complication cardiovasculaire et de mortalité augmente. Ainsi, un taux élevé de noradrénaline plasmatique est un marqueur pronostique indépendant de mortalité dans l'insuffisance cardiaque ( $> 700\text{pg/mL}$   $p=0.002$  [132]). L'activité de la rénine plasmatique, de l'angiotensine et de l'aldostérone (SRAA) est également impliquée dans la suractivation du SNS provoquant une rétention hydrique et une vasoconstriction. L'impact en termes de pronostic a été mis en évidence par les effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec une amélioration de l'état générale des patients et une réduction de la mortalité [133]. D'autres hormones sont impliquées dans le pronostic de ces patients comme le facteur natriurétique auriculaire, l'adrénaline, l'endothéline [134]. Des niveaux élevés de MSNA dépassant 50 bursts par minute (multiplié par 2 à 3 comparativement aux sujets sains d'âge comparable) ou de très faibles valeurs concernant la sensibilité du baroréflexe ( $< 3\text{ms/mmHg}$ ) sont également des facteurs pronostiques indépendants de mortalité d'origine rythmique chez les patients IC [101][135]. Dans l'étude ATRAMI (essai prospectif multicentrique, 1028 patients ayant présenté un infarctus du myocarde), une faible variabilité de la fréquence cardiaque (SDNN  $< 70\text{ms}$ ) ou un BRS ( $< 3\text{ms/mmHg}$ ) étaient prédictifs de risque de mortalité plus grand pouvant aller jusqu'à 17% à 2 ans si ces deux paramètres étaient associés [72]. Une évaluation approfondie des différents paramètres des composantes spectrales ou temporelles de la VFC en lien avec un pronostic péjoratif, a fait l'objet de nombreuses études dans l'IC [14]. Par exemple, Galinier et al. ont rapporté un risque de décès (toutes causes confondues) 2,5 fois plus élevé chez les patients IC avec un SDNN inférieur à 67 ms (RR 2.5; 95% CI 1.5 to 4.2) [130]. Notons également, que d'après Bilchick et al., une augmentation de 10 ms (SDNN) est associée à une diminution de 20 % de la mortalité (Régression de Cox ;  $p=0.0001$ ) [136].

En résumé, les méthodes d'évaluations du SNA cardiovasculaire sont multiples et permettent dans l'insuffisance cardiaque d'apprécier la dysautonomie et de stratifier le risque de mort subite. Ces outils de mesure sont également indispensables pour l'évaluation pharmacodynamique des effets végétatifs des médicaments. L'hyperactivité du système nerveux orthosympathique et la défaillance du tonus vagal sont la cible des traitements pharmacologiques ou non-pharmacologiques comme les dispositifs invasifs récents (stimulation vagale, dénervation rénale, stimulation des barorécepteurs) qui font l'objet d'une revue de la littérature par l'HFA/ESC [137]. L'activité physique régulière apporte elle aussi un rééquilibrage végétatif.



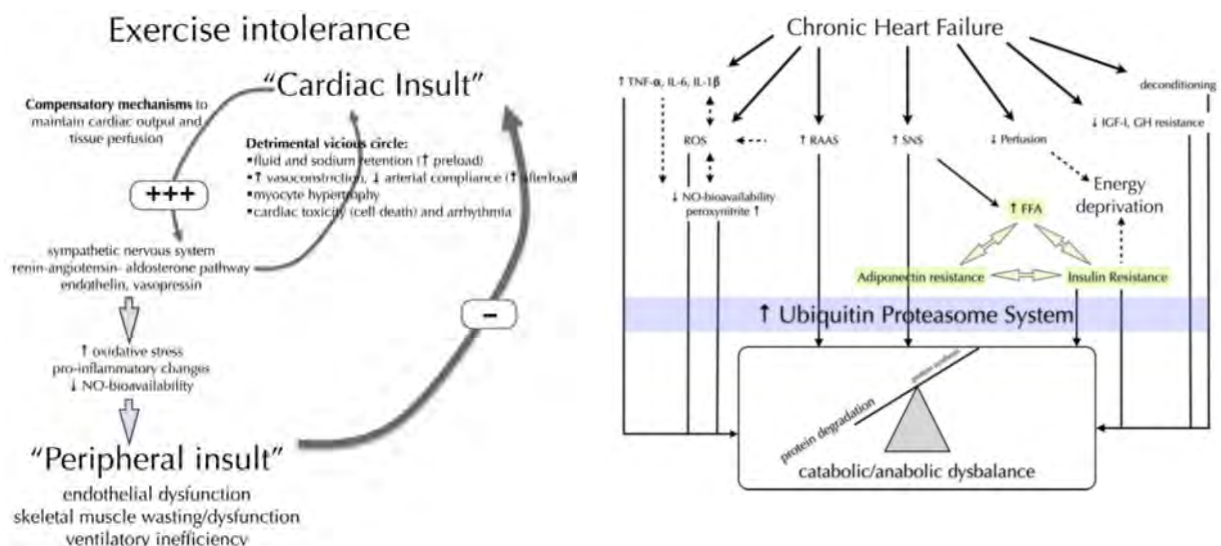
## **Partie 2 : Modulation du SNA par l'exercice physique chez l'insuffisant cardiaque**

Dans cette partie, nous verrons avant tout que les patients ICC sont marqués par une intolérance à l'effort que la dysfonction végétative aggrave. Ainsi, le déconditionnement touche l'ensemble de la chaîne de transport et d'utilisation de l'oxygène aboutissant à une pathologie systémique. Nous verrons ensuite dans un second temps que le réentraînement à l'effort permet d'améliorer la balance végétative des patients IC ; puis nous discuterons des bénéfices multiples de la réadaptation cardiovasculaire avant de nous focaliser sur un mode d'exercice prometteur : le *High Intensity Interval Training (HIIT)*.

## A. L'exercice physique chez l'ICC : effets aigus

### a) Une pathologie « systémique » responsable d'une intolérance à l'effort

L'évolution de la maladie est marquée par une série de mécanismes compensateurs cardiaques et périphériques qui vont être dépassés et être responsables de la quasi-totalité de l'expression clinique de la maladie avec notamment l'intolérance à l'effort [69]. La maladie est dite « systémique » car mettant en jeu des anomalies cardiaques mais aussi périphériques, au niveau du muscle squelettique, neuro-hormonales, endothéliales, biochimiques avec un stress oxydatif et un statut pro-inflammatoire exacerbés aggravant la myopathie et le déconditionnement (figure 7).



**Figure 7: Déterminants de l'intolérance à l'effort (à gauche) et de la myopathie (à droite) chez les patients ICC.** D'après Conraads VM et al. Heart Fail Rev 2013.

L'activation neuro-hormonale chronique contribue à la détérioration progressive de la fonction cardiaque, provoquant l'apoptose, la dysfonction endothéliale, la diminution de la capacité vasodilatatrice, une redistribution anormale du volume sanguin et une rétention hydrosodée.

Les patients atteints d'IC souffrent généralement d'une variété de symptômes physiques avec entre autres l'intolérance à l'exercice, la dyspnée, l'asthénie, la perte d'appétit et les troubles cognitifs [11]. La qualité de vie des patients est en conséquence altérée ce qui les contraint en général à réduire leurs activités. La sédentarité elle-même (4<sup>ème</sup> facteur de risque de mortalité toutes causes [138]) tend à aggraver le déconditionnement musculaire et les anomalies ventilatoires. Il s'instaure alors un cercle vicieux venant assombrir le pronostic.

L'inadaptation à l'effort peut être quantifiée par la mesure de la consommation d'oxygène au pic de l'effort ( $\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ ). L'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale est l'examen testant toute la chaîne de transport et d'utilisation de l'oxygène permettant d'identifier le ou les maillons déficients. Le pic de  $\dot{V}O_2$  permet une classification de l'intolérance à l'effort des patients en quatre stades selon la classification de Weber (tableau 2) [139].

**Tableau 2: Classification fonctionnelle de Weber pour l'insuffisance cardiaque. D'après Weber et al. Circulation 1982.**

Classe	$\dot{V}O_{2\text{ pic}} (ml.min^{-1}.kg^{-1})$	$SV_1 (ml.min^{-1}.kg^{-1})$	Gène fonctionnelle
A	>20	>14	Absente à légère
B	16-20	11-14	Légère à modérée
C	10-15	8-11	Modérée à sévère
D	<10	<8	Sévère

( $SV_1$  : premier seuil ventilatoire)

Depuis les travaux de Mancini et al. dans les années 90' [140], chez le patient insuffisant cardiaque, le pic de  $\dot{V}O_2$  est le principal paramètre pronostique. Sa valeur est même déterminante pour la transplantation cardiaque avec un seuil discuté (initialement à  $14 ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ) mais abaissé jusqu'à  $10 ml.min^{-1}.kg^{-1}$  chez les patients sous bêtabloquants [141].

Depuis, d'autres paramètres pronostiques ont montré leur intérêt dans l'évaluation de la sévérité de la maladie cardiaque : la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , la puissance circulatoire (produit de la pression artérielle

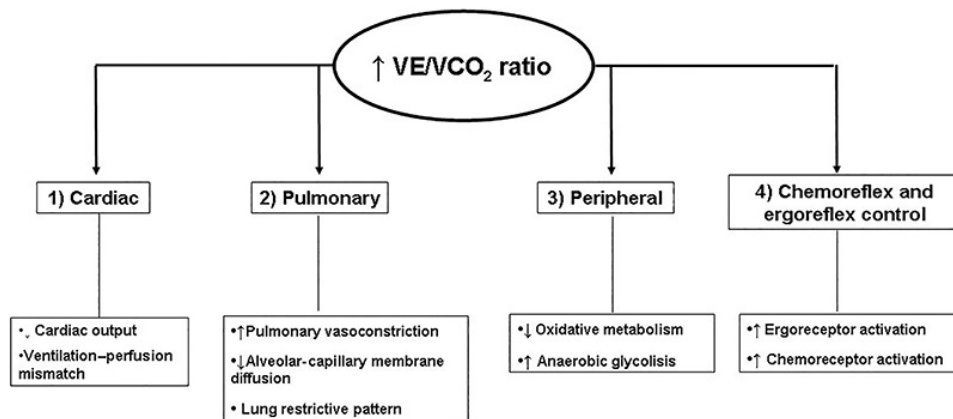
systolique et de la consommation d'oxygène au maximum de l'effort), la cinétique de récupération du  $\dot{V}O_2$  ( $t_{1/2} \dot{V}O_2$ ). Le premier seuil ventilatoire ( $SV_1$ ) quant à lui est un paramètre sous maximal très informatif sur la qualité de vie des patients.

En combinant les valeurs du pic de  $\dot{V}O_2$ , la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  et la présence ou non d'oscillations respiratoires au repos et à l'effort, Guazzi et al. ont développé un score pronostique pour améliorer la stratification du risque à 24 mois chez les patients insuffisants cardiaques (PROBE Score) [142].

Nous pouvons également retenir le score de Myers et al. intégrant le pic de  $\dot{V}O_2$ , la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ , la pente d'efficacité de prélèvement de l' $O_2$  (OUES),  $PETCO_2$  et la diminution de la FC en récupération [143], où  $PETCO_2$  correspond à la pression télé-expiratoire en  $CO_2$ . À l'effort maximal, les fractions des gaz expirés correspondent environ à 17-17.5% pour l' $O_2$  et 4% pour le  $CO_2$ . Ces fractions reflètent les pressions partielles (PET) des gaz en fin d'expiration. La  $PETCO_2$  normale est voisine de 38mmHg et sa valeur pronostique a été montrée par l'équipe d'Arena avec une valeur seuil de 33 mmHg en rapport avec l'hyperventilation et/ou une anomalie des boucles réflexes comme le chémoreflexe ou l'ergoreflexe musculaire. Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant dans l'insuffisance cardiaque qui vient compléter les informations obtenues par la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  et le pic de  $\dot{V}O_2$ . La pente d'efficacité de prélèvement de l' $O_2$  : OUES, de l'anglais *Oxygen Uptake Efficiency Slope* [144]. Liée à la ventilation par la relation :  $\dot{V}O_2 = a \log_{10} V_E + b$  où  $a = OUES$ . Dans l'insuffisance cardiaque, cette pente s'abaisse témoignant d'une inadaptation du métabolisme aérobie et de « l'inefficacité » de la ventilation.

L'altération du pic de  $\dot{V}O_2$  par rapport aux normes théoriques attendues et plus généralement l'intolérance à l'effort, sont à la fois d'origine centrale et périphérique. La faible réserve chronotrope, l'altération du débit cardiaque, et la diminution de l'absorption de l' $O_2$  par les muscles actifs rendent inadéquate la fourniture en oxygène vis-à-vis de la demande métabolique des muscles actifs. Il s'en suit une acidose métabolique précoce et une stimulation exacerbée de la ventilation qui se traduisent

par une gêne musculaire et une dyspnée pour un faible niveau d'effort (pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  augmentée > 40). De plus la sensibilité anormale des chémorécepteurs et l'hyperactivité de l'ergo-reflexe que nous détaillerons plus tard semble également jouer un rôle crucial dans la désadaptation à l'effort des patients. La figure 8 résume les mécanismes proposés dans l'hyperventilation des patients IC à l'effort [145].



**Figure 8: Mécanismes proposés dans la réduction de l'efficacité respiratoire chez les patients IC [145].**

Néanmoins, alors que le débit cardiaque et les pressions de remplissage sont fortement améliorés par les traitements pharmacologiques, la performance à l'exercice, elle, ne s'améliore pas de façon immédiate. De plus, il n'existe pas de relation entre les données cardiologiques (hémodynamique au repos ou la fraction d'éjection du ventricule gauche) et la capacité physique mis en évidence par la mesure du pic  $\dot{V}O_2$  ou le test de marche de 6 minutes (TM6) [146]. L'ensemble de ces données suggèrent que les limitations périphériques jouent un rôle majeur dans l'inadaptation à l'effort des patients. D'ailleurs nous précisons ici que le renforcement musculaire occupe une place importante dans le réentraînement à l'effort des patients en plus des activités physiques dites aérobies.

La dysfonction endothéliale est responsable d'une inadéquation entre perfusion musculaire et demande métabolique. Les anomalies de la vasodilatation périphérique impactent la capacité du



système vasculaire à redistribuer le débit cardiaque au muscle squelettiques pendant l'exercice. La vasodilatation dépendante de l'endothélium est corrélée à un degré d'intolérance à l'effort ainsi qu'à la classification NYHA [147].

De plus l'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne majoritairement d'anomalies intrinsèques du muscle squelettique [148]. Près de 70% des patients IC présentent une fonte de leur masse musculaire. Sur le plan métabolique, les muscles squelettiques montrent une dégradation du métabolisme oxydatif avec une diminution des fibres de type oxydatif ou fibres lentes (I et IIa) au profit des fibres de type glycolytique ou fibres rapides (IIb) [149]. L'activité des enzymes du cycle de Krebs comme la citrate synthase ou la succinate déshydrogenase est elle aussi rapidement diminuée entraînant une apparition précoce de l'acidose métabolique majorant l'intolérance à l'exercice. Il existe également des anomalies structurales des myocytes avec une raréfaction et une altération des mitochondries, une diminution de la densité capillaire, et une déplétion en phosphocréatine [148].

Tous les muscles sont concernés, y compris les muscles situés aux membres supérieurs et les muscles respiratoires suggérant l'existence d'une véritable « myopathie » [98]. Les mécanismes physiopathologiques restent pour l'instant mal élucidés. Si l'hypoperfusion contribue à ces anomalies, d'autres facteurs semblent être impliqués tels que, le déconditionnement imposé par la maladie, la dénutrition et l'excès de facteurs cataboliques comme l'inflammation ou le stress-oxydatif. Il s'en suit un cercle vicieux où l'activation du SNS augmente la post-charge et diminue ainsi le flux sanguin en périphérie aggravant un peu plus les anomalies des muscles squelettiques (figure 9).

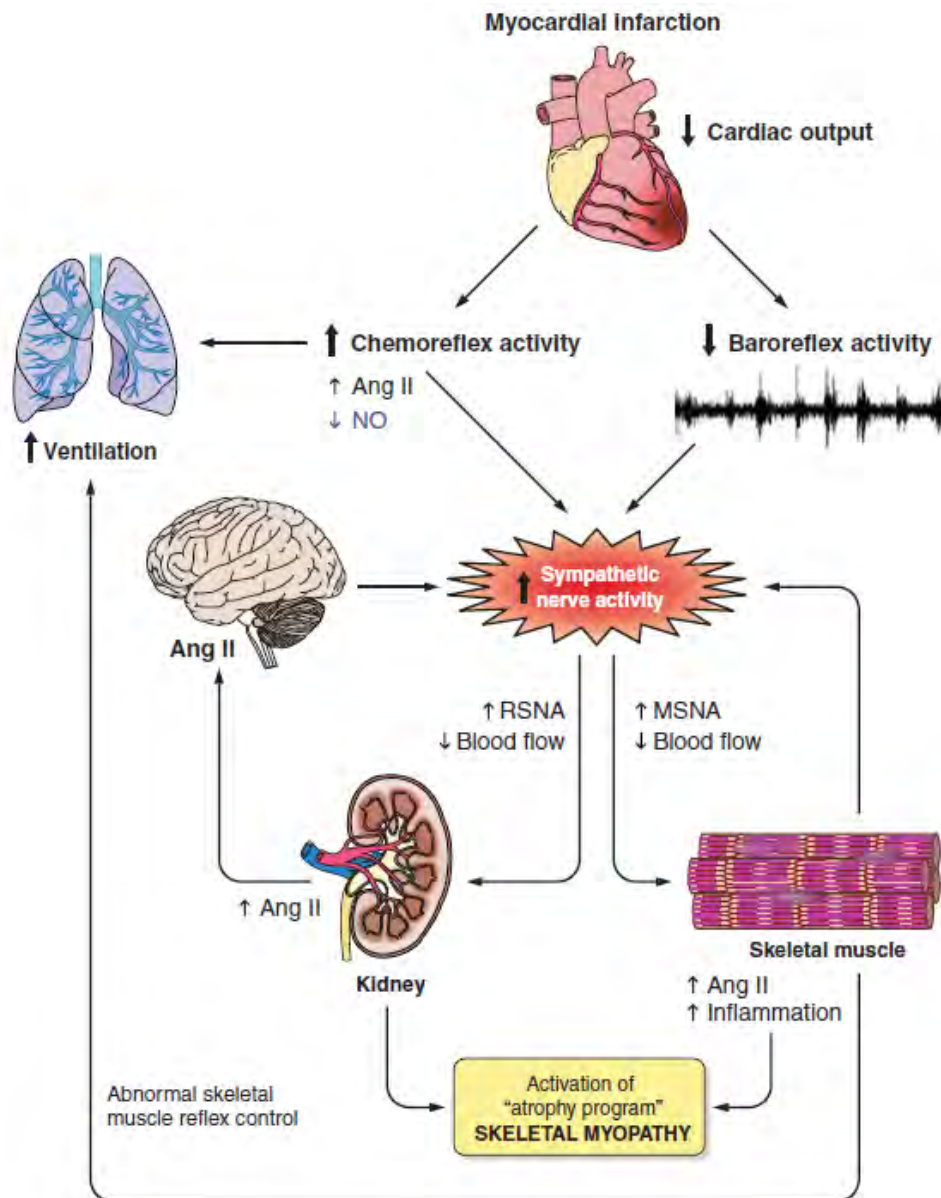


Figure 9: Implication du SNA dans les anomalies musculaires périphériques et ventilatoire chez l'ICC. D'après Negrao et al. [150].

D'autres facteurs comme l'anémie, la carence martiale et en vitamine D peuvent également expliquer l'intolérance à l'effort des patients IC. D'après Adams et al. 34% des patients inclus dans l'étude prospective STAMINA-HFP (*Study of Anemia in a Heart Failure Population*) étaient anémiés [151]. L'anémie contribue à majorer l'asthénie et diminuer le pic de  $\dot{V}O_2$ . Indépendamment de la présence ou non d'une anémie, la carence martiale est fréquente chez les patients IC, pouvant toucher la moitié

d'entre eux. Elle est également un cofacteur de la limitation du pic de  $\dot{V}O_2$  et peut altérer la qualité de vie des patients. C'est également un marqueur de risque de morbi-mortalité [152]. Ses effets péjoratifs pouvaient être contournés par une supplémentation en fer [153], recommandée par l'AHA [12]. La carence en vitamine D peut aussi contribuer à la diminution des capacités physiques. Dans une récente étude rétrospective de notre équipe de recherche [154], nous avons analysé les données de 131 patients IC. Ceux présentant une carence en Vit D avaient une plus faible performance au TM6 ( $82 \pm 18\%$  vs  $89 \pm 12\%$  prédit,  $p=0.009$ ) et au test d'effort ( $100W \pm 58$  vs  $120 \pm 39W$ ,  $p=0.006$ ) par rapport aux patients non carencés. De plus, ils progressaient moins après leur séjour en SSR ( $+11 \pm 8\%$  vs  $+14 \pm 9\%$  prédit  $p=0.048$ ) et  $+10 \pm 30W$  vs  $+32 \pm 30W$   $p < 0.001$  respectivement pour le TM6 et le test d'effort [154]. Les mécanismes mis en jeu sont divers pouvant intervenir au niveau cardiaque, vasculaire et musculaire, ce qui expliquerait l'intérêt potentiel de supplémenter en vitamine D les patients carencés même si cela reste controversé. Enfin la médication par statine joue probablement un rôle dans l'intolérance à l'effort même si cela reste discuté [155, 156].

En résumé, l'intolérance à l'effort caractéristique des patients ICC est la conséquence de multiples facteurs : centraux (cardiovasculaire), périphériques (diminution de la compliance vasculaire, modification du métabolisme musculaire, carence vitaminique). Le déconditionnement musculaire et la dyspnée impactent l'autonomie, la qualité de vie et le pronostic des patients.

Comme nous l'avons vu dans notre première partie, les patients insuffisants cardiaques présentent des limitations à l'exercice physique d'origine cardiaque mais aussi et surtout d'origine périphérique. À chaque niveau la dysfonction du système nerveux autonome joue un rôle clé.

**Au niveau cardiaque**, la limitation est double et touche à la fois la réponse chronotrope et l'évolution du volume d'éjection systolique. Le débit cardiaque est donc limité à l'exercice comme l'illustre la figure 10 tirée de données personnelles. Chez ce patient ICC de 68 ans, le pic de  $\dot{V}O_2$  est bas : 1.1 L/min

soit 13.3 mL/min/kg. La FC pic est abaissée et atteint 94 bpm (soit 62% de la norme théorique). Nous pouvons également noter une décroissance du pouls d'oxygène à partir de la 6<sup>ème</sup> minute (60W) en faveur d'une diminution du VES à l'effort.

Rappelons toutefois que chez l'insuffisant cardiaque, il n'existe aucune corrélation entre le pic de  $\dot{V}O_2$  et le débit cardiaque ou la pression capillaire de repos ou la FEVG [157].

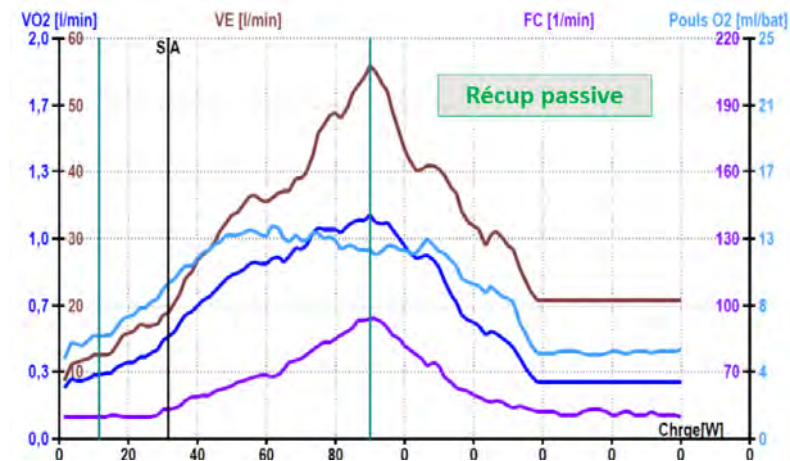
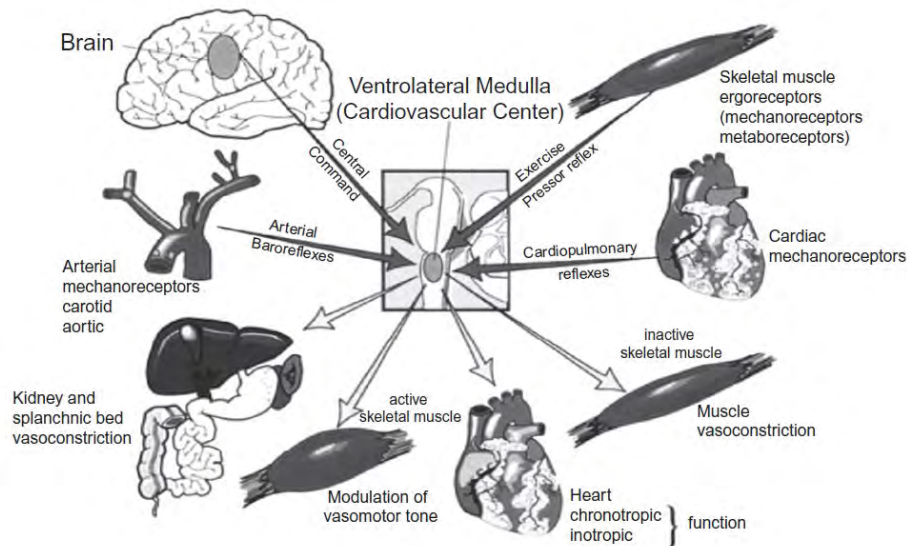


Figure 10: évolution du  $\dot{V}O_2$  ( $L/min^{-1}$ ), du  $\dot{V}_E$  ( $L/min^{-1}$ ), de la FC (bpm) et du pouls d' $O_2$  ( $ml/batt^{-1}$ ) au cours d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (20W/1min/10W) chez un patient ICC (68 ans, 84kg, FEVG 39%). Données personnelles.

**Au niveau périphérique**, la myopathie est le résultat de l'activation au long cours du système sympathique et par ailleurs de multiples facteurs systémiques inflammatoires et pro-oxidatif favorisant le catabolisme protéique. Nous avons également déjà souligné la contribution de cette atteinte musculaire dans l'hyperactivité de l'ergoréflexe et la survenue de la dyspnée. L'ensemble de ces éléments suggère que la perte de performance musculaire soit un facteur prépondérant du déconditionnement à l'exercice des sujets insuffisants cardiaques [98, 148].

**Sur le plan végétatif**, au cours de l'exercice physique, les deux composantes du SNA évoluent de manière opposée. Dès les premières minutes le tonus parasympathique diminue alors que le tonus orthosympathique augmente progressivement. Le débit cardiaque augmente par effet concomitant de

l'élévation de la FC et de l'inotropisme. Parallèlement la pression artérielle systolique augmente alors que les résistances artérielles périphériques baissent du fait d'une vasodilatation musculaire périphérique avec une augmentation de l'extraction de l'oxygène par les muscles actifs. Cette vasodilatation périphérique est principalement liée à la production de monoxyde d'azote (NO) induite par le shear stress pariétal exercé sur l'endothélium [158]. Ces ajustements cardiovasculaires à l'effort sont le fruit d'une réponse complexe et intégrée entre les afférences du cortex moteur, des muscles actifs et des baro- et chemo- récepteurs qui convergent dans les centres cardiovasculaires centraux situés dans la médulla. L'ensemble de ces boucles réflexes et de leurs impacts au niveau cardiaque et périphérique est représenté par la figure 11.



**Figure 11: implication des boucles réflexes du SNA dans les ajustements cardiaques et vasculaires au cours de l'exercice chez le sujet sain [159].**

## b) Implications des boucles réflexes du SNA dans la limitation à l'effort chez l'ICC

Par rapport aux sujets sains, les boucles réflexes du SNA au cours de l'exercice sont perturbées dans l'insuffisance cardiaque et sont-elles mêmes impliquées dans l'intolérance à l'effort des patients. Globalement on constate, au repos comme à l'exercice, une sur-activation sympathique et une défaillance du tonus vagal en récupération [160, 161].

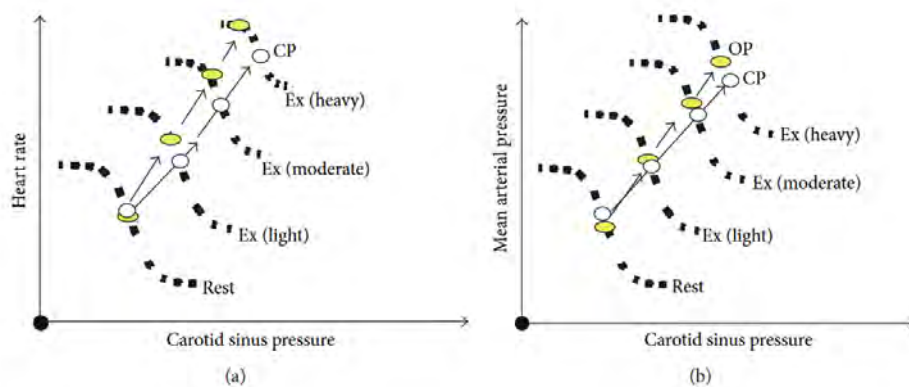
### ✓ La commande centrale

La commande centrale correspond à une activation des structures cérébrales du système sensorimoteur qui vont conduire à une stimulation simultanée des centres végétatifs cardiovasculaires localisés dans le bulbe. Cette activation est proportionnelle à l'intensité de l'exercice [162]. Au-delà de ce mécanisme d'activation en « feed-forward », la commande centrale semble modifiée par l'ergoréflexe musculaire dont les afférences de type III et IV permettent de moduler son activité comme l'ont montré des expériences de blocage pharmacologique de ces afférences au niveau médullaire lors d'un exercice musculaire constant [163]. Dans l'insuffisance cardiaque il existe des données expérimentales chez l'animal qui montrent que la commande centrale présente une hypersensibilité lors de l'exercice et participe à l'hyperactivité sympathique observée [161]. Chez le patient ICC sévère, les mesures élevées de MSNA à l'exercice statique seraient également attribuables à une réponse exagérée de la commande centrale ou des mécanorécepteurs [164].

### ✓ Le Baroreflète

La relation entre la pression artérielle moyenne au niveau du sinus carotidien (mécanorécepteurs de type barorécepteurs) et la fréquence cardiaque ou la pression artérielle moyenne périphérique décrit une courbe sigmoïdale inversée (figure 12). À l'exercice, on parle de *resetting* du baroréflexe à l'effort ; en effet le gain de réponse du baroréflexe est le même mais pour des valeurs de pression et de fréquence cardiaque plus élevées. Ainsi, cette adaptation du baroréflexe permet une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours de l'effort tout en gardant la possibilité de

réguler le régime de pression artérielle qui reste le but principal d'ajustement du baroréflexe. Cette activité persistante du baroréflexe permet également de limiter l'augmentation de l'activité sympathique pour des hautes intensités d'exercice limitant ainsi la vasoconstriction artérielle périphérique et cardiaque qui pourrait être préjudiciable pour la tolérance à l'effort [165]. En effet, comme on peut le constater sur la figure 12, si ce *resetting* du baroréflexe n'existait pas (absence de décalage de la courbe vers le haut et la droite), son efficacité serait diminuée pour des hauts régimes pressionnels. Le *resetting* du baroréflexe au cours de l'exercice physique est lié principalement à la diminution de l'activité parasympathique au cours de l'effort plutôt qu'à l'activation sympathique [166]. Comme nous l'avons décrit en première partie, au repos le baroréflexe est désensibilisé dans l'insuffisance cardiaque. À l'exercice on note également une désensibilisation pour une gamme d'intensité large [167]. L'activation du baroréflexe au cours de l'exercice ayant un rôle dans l'atténuation de la vasoconstriction musculaire périphérique induite par l'activation de l'ergoréflexe, ces modifications participent à une augmentation de la vasoconstriction des muscles actifs et donc une limitation de leur perfusion [167].



**Figure 12: Baroréflexe resetting au repos et durant l'exercice léger, modéré et difficile [168].**

*OP : operating point ; CP : central point. Notons que plus l'intensité augmente, et plus l'operating point (niveau effectif de pression) s'écarte du point central (là où le gain est maximal) d'autant plus lorsque la FC est prise en compte (décalage du point OP vers la partie gauche et plate de la relation). La FC ne peut donc plus augmenter même en cas de réduction de la pression au niveau des barorécepteurs. On observe en quelque sorte une saturation du baroréflexe. En revanche, lorsque les réponses sont analysées selon la pression artérielle moyenne, le décalage de l'OP par rapport au point central est moindre et le réflexe peut toujours être opérationnel pour faire face à une variation de pression au niveau des barorécepteurs.*

### ✓ Le Chémoréflexe

Au cours de l'exercice, le chémoréflexe participe également à l'augmentation de la réponse sympathique [169]. L'activation du chémoréflexe entraîne une vasoconstriction artérielle médiée par le sympathique durant l'exercice physique. En effet, plusieurs médiateurs sécrétés durant l'exercice sont susceptibles de stimuler les chémorécepteurs carotidiens comme l'angiotensine II, ou les catécholamines ou encore le stress oxydatif [170, 171]. Il est également probable que la sensibilité du chémoréflexe soit modifiée au cours de l'exercice par l'influence de la commande centrale et/ou des autres boucles réflexes du SNA comme le baroréflexe ou l'ergoréflexe lorsqu'ils sont eux même activés. Nous avons vu précédemment que chez l'insuffisant cardiaque, le chémoréflexe présente une hypersensibilité déjà au repos [75]. À l'exercice, l'élévation plus marquée de la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  (>35) par rapport au sujet sain est en faveur également d'une hypersensibilité du chémoréflexe médiée par l'élévation du  $CO_2$  au cours de l'effort. Avec la sévérité de la maladie, la réponse ventilatoire s'accompagne parfois d'oscillations qui témoignent également d'une altération du chémoréflexe à l'exercice. Ces variations brutales et rythmées du débit ventilatoire sont également associées à un pronostic défavorable [172].

### ✓ L'Ergoréflexe

L'ergoréflexe musculaire est composé classiquement de deux entités : le mécanoréflexe et le métaboréflexe. L'originalité de ce réflexe par rapport aux autres est qu'il provient directement du muscle strié squelettique. Ce réflexe participe précocement à la réponse pressoréflexe via une stimulation des afférences du groupe III pour les mécanorécepteurs principalement et du groupe IV plutôt pour les métaborécepteurs [66, 67]. Le métaboréflexe agit en augmentant la réponse sympathique et donc en augmentant la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et en provoquant une vasoconstriction artérielle et veineuse. Le mécanoréflexe induit une diminution de l'activité parasympathique principalement et donc une réponse chronotrope rapide dès le début de l'exercice. Comme nous l'avons vu plus haut, la sensibilité de l'ergoréflexe est augmentée dans l'insuffisance



cardiaque. L'activation de l'ergoréflexe au cours de l'exercice entraîne une plus faible augmentation du débit cardiaque et une plus forte vasoconstriction périphérique. L'activation de l'ergoréflexe au cours d'un exercice modéré ou intense, produit chez l'animal sain une élévation hémodynamique issue principalement d'une augmentation du débit cardiaque et minoritairement d'une vasoconstriction artérielle périphérique. Dans l'insuffisance cardiaque, il semblerait que le phénomène soit inversé avec principalement une augmentation de la pression artérielle par effet vasoconstricteur périphérique [173].

En synthèse, l'insuffisance cardiaque induit une modification profonde du fonctionnement des réflexes du SNA cardiovasculaire au repos comme à l'effort. Les altérations des boucles réflexes végétatives participent elles-mêmes à l'intolérance à l'effort. Ces adaptations végétatives, qui sont présentes à des degrés différents selon la sévérité de la maladie, sont potentiellement des cibles pour les thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses.

Nous verrons dans le paragraphe suivant qu'à l'image des thérapies pharmacologiques, l'exercice physique régulier joue également un rôle bénéfique dans la correction de la balance autonome et l'amélioration de la tolérance à l'effort chez l'insuffisant cardiaque.

## B. Le réentraînement à l'effort chez le patient ICC : impact sur le SNA

Le réentraînement à l'effort de type aérobie est devenu la clé de voute de la réadaptation moderne avec un niveau de preuve d'efficacité IA sur les dernières recommandations de l'ESC et IB de l'AHA [11-13]. Ainsi, même si les mécanismes explicatifs ne sont pas tous élucidés, il est clairement démontré qu'un programme d'activités physiques adaptées est capable d'entraîner un rééquilibrage de la balance végétative cardiaque en situation de dysfonction ventriculaire [14, 15]. Notre première publication (présentée dans la Partie 3 : travail personnel) est une synthèse des bénéfices apportés par l'activité physique sur le SNA (effet sur la variabilité de la FC, sur le baroréflexe, sur les taux plasmatiques des catécholamines, sur la FC de repos et de récupération). D'autre part, une revue systématique de janvier 2018 a rassemblé les résultats de 20 études randomisées contrôlées, traitant des effets du réentraînement à l'effort sur le SNA dans l'ICC [174]. Les principaux résultats indiquent une amélioration significative de la FC de récupération à 1 minute dans les groupes exercices vs groupes contrôles (différence moyenne : + 5.9 bpm (95%CI 5.12, 6.69;  $p < 0.00001$ ), une amélioration de la VFC avec, pour le RMSSD une différence moyenne de +10.44 (95%CI 0.60, 20.28,  $p = 0.04$ ), pour les HFn.u% une différence moyenne de +7.72% (95%CI 3.32, 12.12,  $p = 0.0006$ ) ; ces trois indicateurs reflétant le tonus vagal. Les analyses précisent également que les valeurs de MSNA diminuent en moyenne de 11.09 bursts/min pour les groupes exercices comparativement aux groupes contrôles (95%CI - 16.18, - 6.00;  $p < 0.0001$ ). Ces résultats sont renforcés lorsque la MSNA est exprimée en bursts pour 100 battements (diminution moyenne : - 15.44 (95%CI - 20.95, -9.92;  $p < 0.00001$ ). Concernant la sensibilité du baroréflexe, l'étude de Pietila et al. rapporte une amélioration de 74% (passant de 5.8 à 10.1 ms/mmHg,  $p < 0.05$ ) après un programme de réentraînement à l'effort de 6 mois (6 jours/semaine) chez 12 patients ICC (58 ans, FEVG 36%, NYHA II-III) [175].

Le tableau 3 ci-après récapitule les principales études portant sur les effets du réentraînement à l'effort sur la balance végétative cardiaque chez les patients ICC.

**Tableau 3: Caractéristique des études portant sur les modulations du SNA après entraînement chez les patients ICC**

Auteurs	Design	n (m/f)	âge	population	caractéristiques de l'entraînement				Resultats liés à l'entraînement
Kiilavuori et al. 1995	RCs	20 (20/0)	52	NYHA II et III, FEVG 24 ± 6%	3 mois	MICT	30min, 50-60% VO2 pic	3/sem	HF ↑ 22-55% pendant la journée mais pas pendant la nuit LF/HF ↓ VO2 pic +15% (20.7 à 23.9 ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )
European Heart Training Group 1998	RCs	134 (126/8)	60,5	NYHA II et III, FEVG 25 ± 9%	4 mois	MICT	70-80% FC pic	4 à 5 /sem	VO2 pic : +13% Noradrénaline : - 20%
Pietila et al. 2002	étude prospective	13 (12/1)	58,2	NYHA II et III, FEVG 36 ± 5%	6 mois	MICT contre résistance à domicile	intensité légère à modérée	6/sem	pas de changement significatif sur le pic de VO2 (18 à 19,4 ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> p=0,13) variabilité des intervalles R-R ↑ de 4.53 à 5.0 ms <sup>2</sup> (p < 0.05) variabilité des HF ↑ de 3.6 à 4.3 ms <sup>2</sup> (P < 0.005) sensibilité du baroreflex ↑ de 5.8 à 10 ms/mm Hg (P < 0.05)
Malfatto et al. 2002	RCs	45 (38/7)	62	NYHA II et III, FEVG 29 ± 7%	3 mois puis 3 mois à domicile	MICT contre résistance	60 min 40-50% VO2 pic	5/sem	à 3 mois: VO2pic +20%; LF/HF inchangé au repos allongé, mais ↓ de 18% sous contrôle de la respiration, et ↑ de 79% au levé
Selig et al. 2004	RCs	39 (33/6)	65	NYHA II et III, FEVG 28 ± 7%	3 mois	contre résistance	modérée	-	VO2 pic ↑ de 11% p<0,01 ; LF/HF ↓ de 44% p<0,01
Larsen et al. 2004	étude prospective	12 (12/0)	67	NYHA III, FEVG 28 ± 7%	3 mois	MICT	80% VO2 pic	-	TM6 ↑ de 502 à 556m (p<0,01); ↑ SDNN de 117 à 128 ms p<0,05
Yeh et al. 2008	RCs	30	64	NYHA I à IV, FEVG 23 ± 7%	3 mois	Tai Chi	Tai Chi	-	TM6: +85m p<0,001; BNP: -48 pg/mL p=0,03 HF (nuit) ↑; LF (nuit) ↓
Piotrowicz et al. 2009	RCs	41 (39/2)	58,7	NYHA II et III, FEVG < 40%	2 mois	MICT	40-60% VO2 pic	-	↑ VO2pic de 17 à 18,8 ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> p<0,001 ↑ SDNN de 107 à 114 ms p=0,04; ↑ HF de 210 à 414 ms <sup>2</sup> /Hz p=0,02; ↓ LF/HF: 1,8 à 1,1 p<0,01
Ricca-Mallada et al. 2012	RCs	20 (16/4)	59	NYHA I et II, FEVG: 30 ± 8%	6 mois	MICT / gymnastique	80% FC max	3/sem	R-R intervalles : 988 vs 1088 ms p<0,05 ↑ HF: 258 vs 505 ms <sup>2</sup> /Hz p=0,01, pas de changement significatif de LF/HF ni du SDNN
Murad et al. 2012	RCs	66 (24/42)	69	ICC à FE altérée ou préservée	4 mois	MICT	40-70% FC de reserve	-	SDNN +16 ms p<0,01; RMSSD +17 ms p<0,01
Koufaki et al. 2014	RCe	17 (14/3)	59	NYHA I à III, FEVG 38 ± 7%	6 mois	MICT or HIIT	40-60% VO2 pic 30s/60s (100%/20% PMA)	3/sem	VO2pic +15% dans le groupe HIIT; pas de changement significatif dans le groupe MICT aucun changement sur les paramètres de VFC quelque soit le groupe
Besnier et al. 2018	RCe	31 (22/9)	59	NYHA I à III, FEVG 35 ± 7%	3,5 sem	MICT ou HIIT	60% PMA 30"/30" (100%/0% PMA)	5/sem	groupe HIIT: HFnu%: +27%; LF/HF: -36%; VO2pic: +20% (p<0,001) groupe MICT: aucun changement sur les paramètres VFC; VO2pic: +5% (p<0,05)
Pearson et al. 2018	Méta-analyse	20 études (926 patients)	49-70	NYHA I à III 18 études avec FEVG altérée	de 2 à 9 mois suivant les études (protocoles variés)				HRR1 : + 5.9 bpm (95%CI 5.12, 6.69; p < 0.001) ; RMSSD: +10.44 (95%CI 0.60, 20.28, p = 0.04) HFnu.u%: +7.72% (95%CI 3.32, 12.12, p < 0.001) MSNA - 15.44 bursts/100bpm (95%CI - 20.95, -9.92; p < 0.001)

RCs: randomisé contrôlé avec un groupe témoin sédentaire; RCe: randomisé contrôlé avec un groupe exercice modéré;

MICT: moderate intensity and continuous exercise training; HIIT: high intensity interval training; HHR1: FC à 1min de récupération post-effort

## C. La réadaptation cardiovasculaire chez le patient insuffisant cardiaque

### a) Risques liés à la pratique de l'activité physique

En population générale, l'activité physique faite de manière vigoureuse et notamment après une période d'inactivité physique augmente par 7 le risque relatif de mort subite par rapport à un même exercice réalisé chez une personne dite active physiquement [176]. En réadaptation cardiovasculaire, le Groupe Exercice Réadaptation Sport (GERS) de la SFC a rapporté les données de 65 centres de réadaptation, incluant 25 420 patients [177]. La fréquence des événements indésirables a été de 1/49565 patients-heures d'exercice avec un arrêt cardiaque récupéré pour 1,3 millions patients-heures d'exercice et aucun décès. En 2005, l'American Heart Association a estimé la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs entre 1/50000 et 1/120000 patients-heures d'exercice durant un programme supervisé [178]. Ceci confirme la bonne tolérance de la réadaptation à l'effort malgré la prise en charge de patients à haut risque.

#### **Concernant les patients insuffisants cardiaques effectuant leur réadaptation en SSR :**

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, la revue systématique proposée par Smart et al. [179] comprend 81 études et 2387 patients et ne rapporte aucun décès lié aux plus de 60 000 patients/heures d'exercice. En 2009, O'Connor et al. rapportent les résultats de l'étude HF-ACTION ; étude multicentrique majeure visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'entraînement supervisé comparativement à un groupe contrôle bénéficiant d'une prise en charge classique, chez des patients ICC. Le taux d'hospitalisation au décours des séances d'exercice physique (pendant ou dans les 3 heures qui suivent la pratique) est de 3,2 % dans le groupe entraîné contre 1,9% dans le groupe traitement habituel sans différence entre les deux groupes. De plus, le taux de décès en lien avec la pratique physique est similaire quel que soit le groupe (0,4%) [180]. Une analyse post-hoc montrera plus tard que l'aspect sécuritaire de l'entraînement supervisé est similaire quelle que soit la sévérité

de la maladie et l'étiologie notamment ischémique vs non-ischémique de l'insuffisance cardiaque [181].

Concernant les études basées sur le réentraînement à l'effort en fractionné, l'équipe du centre de médecine préventive de l'Institut de Cardiologie de Montréal a évalué l'efficacité et l'innocuité de plusieurs protocoles en fractionné en faisant varier la durée des intervalles (de 30s à 90s) et le type de récupération (passive, active) chez les patients ICC et coronariens. Comparativement au mode d'exercice continu qui reste la forme la plus classiquement prescrite et étudiée, l'exercice en fractionné n'amène aucun signe d'arythmie ventriculaire, aucun sous décalage du segment ST, pas d'élévation de la troponine T, du BNP, ou de la CRP ni d'élévation des microparticules endothéliales pro thrombotiques / pro coagulantes [182-186].

**Concernant les patients insuffisants cardiaques stabilisés pratiquant à domicile :**

La pratique d'une activité physique régulière doit être encouragée et poursuivie après les séjours en réadaptation. La sécurité du réentraînement à domicile par le patient ICC a aussi été validée. Dans une revue systématique récente reprenant 46 essais randomisés et contrôlés mis en place entre 1999 et 2013, Lewinter C et al. indiquent que le risque relatif d'hospitalisation est réduit avec le maintien d'une activité physique à domicile (RR ratio 0,65 ; 95% CI 0,50-0,84 ; p = 0.001) ; mais pas la mortalité (RR ratio 0,88 ; 95% CI 0,77-1,02 ; p = 0.08). Le suivi minimal des essais était de 6 mois [187].

En résumé, chez le patient ICC, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs est faible. La sécurité du réentraînement à l'effort en continu ou en fractionné, en centre ou à domicile est bien validée et recommandée.

**b) Bénéfice sur la mortalité**

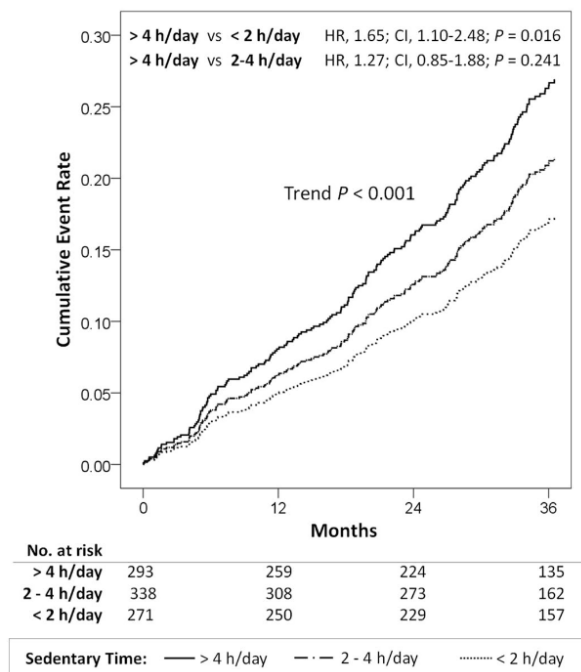
Les résultats sur le critère principal de l'étude HF-ACTION (mortalité toutes causes et hospitalisation) ne montrent pas de différence significative entre les groupes « entraîné » et « traitement habituel »

(HR: 0,93 (IC 95 %: 0,84-1,02; p=0,13). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur des facteurs de risque majeurs (FEVG, dépression, étiologie, antécédents familiaux, AC/FA...), les auteurs ont réussi à démontrer une efficacité significative sur le critère principal composite (HR: 0,89 (IC 95 %: 0,81-0,99; p=0,03) et sur la combinaison de la mortalité CV et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,85 (IC 95 %: 0,74-0,99; p = 0,03). Rappelons toutefois que la perte d'adhérence au fur à mesure du protocole qui a duré 2,5 ans en moyenne, a probablement joué un rôle sur le gain modeste à la fin du suivi puisque seuls 30 % des patients ont fait la totalité des exercices recommandés à domicile (120 min/semaine). Rappelons également que le groupe « traitement habituel » n'est pas un groupe « contrôle sédentaire » ; les patients ont bénéficié d'un traitement particulièrement optimal et avaient reçu une éducation thérapeutique, et notamment des conseils en activité physique avec un coaching téléphonique régulier. Les résultats sur le critère de jugement principal sont donc à prendre avec précaution.

L'étude HF-ACTION répondait à la question du suivi au long cours des patients ICC. En effet, une méta-analyse plus ancienne (EXTRA MATCH) [17] regroupant 801 patients (406 dans le groupe "contrôle" et 395 dans le groupe "exercice") suivis en moyenne 2 ans après un entraînement d'au moins 8 semaines retrouvait une baisse significative de la mortalité chez les patients entraînés (HR = 0,65 [IC 95 : 0,46-0,92] p < 0,015), ainsi que sur le critère combiné décès/réhospitalisation (HR = 0,72 [IC 95 : 0,56-0,93] p < 0,011). Ces effets étaient retrouvés quels que soient les sous-groupes considérés (âge, classe fonctionnelle NYHA, sexe, étiologie, fraction d'éjection ventriculaire gauche,  $\dot{V}O_2$  pic initial). Néanmoins, cette méta-analyse ne regroupait que 9 études (à partir de 41 publications éligibles), avec une durée de suivi inférieure à 1 an pour 4 d'entre elles.

Les méta-analyses aboutissent donc à attribuer un bénéfice en demi-teinte de l'activité physique sur la mortalité. La problématique du maintien d'un entraînement régulier tout au long de la vie reste majeure.

Par contre, les effets néfastes de la sédentarité sur la mortalité a aussi été étudiée chez plus de 900 patients ICC [188]. Les auteurs ont déterminé 3 niveaux de sédentarités en fonction du temps passé assis devant un écran. Après 3 ans de suivi, l'inactivité physique était associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire et toute cause ( $p < 0.001$ ). De plus, le temps passé devant la télévision ( $< 2$ h/j contre  $> 4$ h/j) était aussi associé au risque de mortalité toute cause même après ajustement sur le niveau d'activité physique pratiqué par semaine (figure 13). Les auteurs soulignent donc l'importance de s'intéresser bien sûr au temps consacré à l'activité physique mais aussi à celui se rapportant à l'inactivité physique.



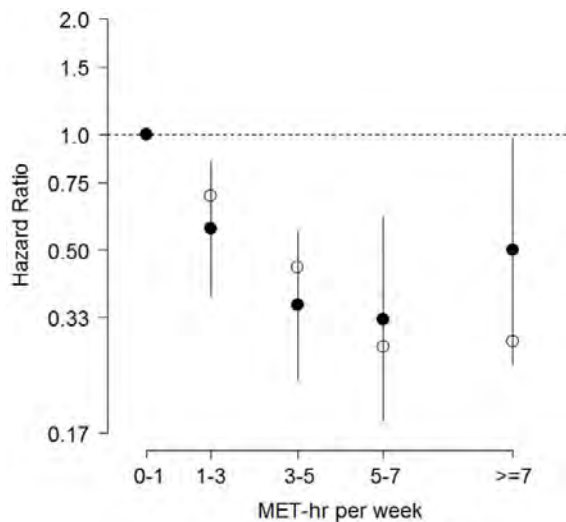
**Figure 13: Impact du temps journalier passé devant la télévision sur la mortalité toute cause indépendamment du niveau d'activité physique chez les patients ICC. d'après Doukky et al. [188].**

### c) Bénéfice sur la capacité physique et la qualité de vie

Comme nous l'avons vu précédemment, chez le patient ICC, la capacité physique déterminée par le pic de  $\dot{V}O_2$  est un facteur pronostique majeur et sa non-amélioration à la suite d'un programme de rééducation est toujours péjorative [189]. Concernant l'augmentation du  $\dot{V}O_{2pic}$  à la suite d'un

programme de réentraînement, les résultats sont très variables d'une étude à l'autre tant les programmes proposés sont différents en terme de durée, d'intensité, de mode d'exercice ... Le pourcentage d'amélioration est compris entre 8% et 30% selon les études. La méta analyse la plus récente regroupe 55 études randomisées contrôlées (coronariens et ICC) [190]. Concernant seulement les études chez les patients ICC (n=5158 patients), le  $\dot{V}O_{2\text{ pic}}$  s'améliorait en moyenne de  $2,8 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Le premier seuil ventilatoire est lui aussi augmenté dans des proportions très hétérogènes également. Bien que la plupart des bénéfices soit observable dès 3 semaines, rappelons que chez le sujet sain, si la pratique d'une activité physique est arrêtée (désentraînement), le pic de  $\dot{V}O_2$  retourne à son état initial en quelques semaines seulement [191]. Il est donc crucial de maintenir une activité physique régulière. Notons que l'intensité de l'exercice à l'air d'être le critère le plus favorable sur l'amélioration de la capacité physique comparativement à la fréquence, la durée et le type d'exercice pratiqué qui ont semble-t-il moins d'effet [190, 192, 193]. La question du programme de réentraînement optimal chez l'ICC fait débat puisque d'autres auteurs ont montré également que le critère le plus robuste pour améliorer la capacité physique n'était pas l'intensité mais la dépense énergétique totale hebdomadaire [194]. Inversement, si face à une population relativement sédentaire, l'augmentation du temps d'activité physique doit donc toujours être encouragée, pour un nombre très minoritaire de patients, nous pouvons souligner tout de même qu'un niveau de pratique trop élevé peut aussi être délétère. En effet, l'étude ancillaire de Keteyian et al., effectuée à partir des 959 patients de l'étude HF-ACTION ayant pratiqué une activité physique régulière, rapportent que ceux qui ont un volume d'activité physique supérieur à 7 METs x heure par semaine, le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires augmentait à nouveau. Un niveau de pratique plus « modéré » compris entre 3 et 7 METs x heure par semaine était plus efficace car associé à une diminution d'environ 30% du risque d'évènement (figure 14) [195]. (MET = *Metabolic Equivalent Task* où 1 MET correspond au métabolisme de repos soit  $3,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).





**Figure 14: Hazard Ratios (HR) pour la mortalité cardiovasculaire ou décompensation (hospitalisation) pour insuffisance cardiaque.**

*HR ajustés (points noirs) et HR non ajustés (points blancs) pour la mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour décompensation cardiaque, chez les 959 patients ICC entraînés de l'étude HF-ACTION, et sans complication à 3 mois.*

Concernant la qualité de vie, « *The quality, not the longevity, of one's life is what is important !* » ; cette phrase empruntée à Martin Luther King aurait pu être le titre de l'étude de Kraai et al. [196]. Dans cette étude publiée en 2013, les auteurs ont interrogé 100 patients ICC (âgés de 70 ans en moyenne) selon une méthode particulière d'entretien individualisé, au sujet de leur qualité de vie et de l'espérance de vie. Plus de la moitié (61%) accordent plus d'importance à la qualité de vie qu'à la longévité. Et 14% sont prêts à échanger 12 mois d'espérance de vie pour une meilleure qualité de vie. Les patients prêts à « échanger du temps » avaient un taux de NT-pro-BNP et une dyspnée plus élevés que les autres. La qualité de vie est donc étroitement liée à la symptomatologie des patients. La plupart des études sur le réentraînement à l'effort des patients ICC mesurant des index de qualité de vie par questionnaire (SF-36, Minnesota Living with HF (MLHF), Kansas city Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)), rapportent une amélioration significative des scores [192, 197]. Par exemple, dans le groupe entraîné de l'étude HF-ACTION, une amélioration significative des scores du questionnaire KCCQ a été

rapportée à la fin de la période d'entraînement (+5,2 points,  $p < 0,001$ ). Ces bénéfices ont même été maintenus jusqu'à la fin du suivi qui a duré environ 2,5 ans en moyenne [198].

#### d) Les effets combinés du renforcement musculaire et du réentraînement en endurance

Au regard du déconditionnement musculaire associé à l'insuffisance cardiaque, un programme mixte comprenant du renforcement musculaire et du réentraînement à l'effort de type aérobie doit être proposé. En 2016, une méta-analyse regroupant 27 études et 2321 patients ICC, a comparé les effets d'un réentraînement basé sur le renforcement musculaire seul ou associé à un réentraînement en endurance. Quel que soit le groupe, il n'y a pas eu de modification sur la mortalité, les réhospitalisations, la pression artérielle de repos ni sur la fraction d'éjection du ventricule gauche. Cependant, le pic de  $\dot{V}O_2$  était augmenté de  $+4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  et  $+1,43 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  respectivement pour les groupes renforcement musculaire seul et combiné. Notons que pour cette étude qui évaluait également la qualité de vie, seul le groupe « combiné » rapportait une amélioration des scores au MLHF [199]. Une autre méta-analyse publiée en 2017 dans la même revue, s'est intéressée spécialement au renforcement musculaire et a regroupé 10 études et 240 patients (ICC, FEVG < 40%). La durée et les modes de réentraînement étaient variables (entre 2 et 6 mois avec une intensité pouvant atteindre 80% de la *one-RM*). Après réentraînement, le pic de  $\dot{V}O_2$  a augmenté ( $+2,71 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , IC 95 % [1,96-3,45]), la force musculaire et la qualité de vie ont également été améliorées [200]. Par ailleurs, le réentraînement en fractionné associé au renforcement musculaire a aussi été étudié. Smart et al. ont comparé quatre groupes de patients ICC ( $n=446$ ) : réentraînement en fractionné seul ( $n=212$ ), fractionné associé à du renforcement musculaire ( $n=59$ ), réentraînement en continu ( $n=66$ ) et sédentaires ( $n= 109$ ) [201]. Le groupe réentraînement en fractionné associé à un renforcement musculaire a présenté la plus large augmentation du  $\dot{V}O_{2\text{pic}}$  par rapport au groupe fractionné seul ( $+1.10 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $p=0.003$ ).

Le réentraînement à l'effort sur bicyclette ergométrique ou sur tapis roulant ou encore le renforcement musculaire contre résistance est parfois compliqué à mettre en place tant le déconditionnement musculaire est important. Un travail plus adapté et individualisé basé sur l'électrostimulation, le travail respiratoire ou encore le renforcement musculaire rien qu'avec le poids du corps peut être proposé. Selon une méta-analyse, l'électrostimulation apporte une amélioration significative du  $\dot{V}O_{2pic}$  (différence moyenne par rapport à un placebo :  $+2.3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $p<0.001$ ) mais dans des proportions moindres qu'un réentraînement à l'effort plus conventionnel (différence moyenne :  $-0,32 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $p<0.05$ ) [202]. Les auteurs retrouvent également une corrélation positive entre le temps dédié à l'électrothérapie et l'amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  ( $r=0.80$ ,  $p=0.02$ ).

Les mêmes auteurs proposent également une revue concernant l'intérêt du travail des muscles respiratoires chez les patients ICC [203]. Comme nous l'avons vu, le déconditionnement musculaire touche aussi le diaphragme et les muscles inspiratoires. Dans ce travail regroupant 11 études et 287 patients, les 148 patients ayant bénéficié d'un entraînement des muscles respiratoires rapportent une amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  de  $+1.83 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  ( $p<0.001$ ), de la qualité de vie, de la distance au TM6, et même de la pente  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  ( $-2.3$   $p<0.001$ ) par rapport au groupe contrôle.

En résumé, chez les patients très affaiblis un travail spécifique des muscles respiratoires et des muscles squelettiques par électromyostimulation est efficace et peut être proposé avant de passer à un réentraînement à l'effort plus classique sur appareil ergométrique.

#### e) Vers une télé-rééducation ?

Si les moyens mis en œuvre dans les centres de réadaptation sont conséquents pour prendre en charge les patients et répondre aux contraintes (décrets, lignes directrices des sociétés savantes), nous avons peu de vision sur leur devenir à la sortie d'hospitalisation, en termes de maintien des acquis du séjour, notamment sur l'activité physique. Face à la problématique de la sédentarité, de la non-observance des recommandations en matière d'activité physique, et ce particulièrement dans une population à

risque, qui devrait de surcroît pratiquer, des outils de monitoring à distance sont de plus en plus proposés. L'utilisation d'un outil permettant de quantifier l'activité physique d'une personne doit l'amener à adopter un comportement actif. Il s'agit donc de proposer aux patients une interface capable d'envoyer des variables (FC, Kcal, poids, glycémie, ECG, ...) mesurées via des capteurs vers une plateforme accessible au médecin traitant, au cardiologue, aux rééducateurs. Cette vision plus « écologique » c'est-à-dire proche du milieu dans lequel évolue le patient suscite beaucoup d'intérêt depuis quelques années en rééducation cardiaque. Les outils numériques de demain permettront peut-être de faciliter le maintien des recommandations en termes d'activité physique. En Europe, l'équipe animée par Ewa Piotrowicz a largement publié ces dernières années sur ces questions et propose récemment une revue de littérature [204]. Les auteurs soulignent que la télésurveillance étant bien tolérée, sans risque majeur, et proposée dans les recommandations de l'AHA/ESC [205, 206], le challenge de ces prochaines années sera de proposer une télé-réhabilitation. Quelques exemples récents ont montré un réel intérêt sur l'amélioration de la capacité physique et un coût diminué.

Par exemple, dans une étude publiée en 2016 [207] Piotrowicz et al. ont évalué l'effet d'un programme de 8 semaines de marche nordique (5 séances/semaine à 40-70% de la  $FC_{max}$ ) chez 78 ICC (NYHA II-III, FEVG <40%) ; 34 autres patients faisaient partie d'un groupe contrôle sédentaire. Les patients du groupe entraîné recevaient un kit de monitoring relié à un smartphone pour la télétransmission des données (mesurant la fréquence cardiaque, l'ECG et la pression artérielle). Un coaching téléphonique quotidien était mis en place par une infirmière et un rééducateur pour s'assurer de la bonne réalisation des séances, des éventuels symptômes ressentis, de l'observance des traitements. À la fin de la période d'entraînement, les auteurs rapportent une amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  (19.1 vs 16.8 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> à baseline  $p<0.001$ ), du rapport LF/HF (1.2 vs 2.1 à baseline  $p<0.001$ ), du Log HF (5.68 vs 5.36 ms<sup>2</sup>/Hz à baseline  $p=0.02$ ) et des scores de dépression mesurés par le questionnaire de Beck. Le groupe « usual care » rapporte seulement une amélioration des scores de dépression. La limite principale de l'étude est sa durée qui reste courte (2 mois). Un tel dispositif est-il toujours efficace à long terme ? Des études

complémentaires sont donc nécessaires avec notamment un réel suivi à très long terme pour s'assurer de l'efficacité de ces nouveaux dispositifs sur l'observance des patients. Des systèmes utilisant les jeux vidéo comme la Nintendo Wii Fit ont aussi été proposés en rééducation chez le patient ICC [208]. Ces outils mêlant exercices et jeux « exergames » sont prometteurs mais d'autres études sont nécessaires. À ce propos, le protocole de l'étude « HF-Wii » publié en 2015 propose d'évaluer chez 600 patients ICC, l'efficacité de ce type de système sur : 1/la capacité physique (performance au TM6) et le temps quotidien d'activité physique, 2/l'observance, 3/la qualité de vie, 4/le coût. Le suivi total pour chaque patient est de 1 an. Deux groupes sont constitués : 1/groupe « usual care » avec des conseils les 3 premiers mois sur l'activité physique ; 2/groupe intervention « Wii » où les patients reçoivent également un coaching les premiers mois et disposent en plus du système Nintendo. L'étude est multicentrique et internationale (Suède, Italie, Israël, Pays Bas) [209]. Des résultats provisoires ont été présentés aux Europrevent (Ljubljana, avril 2018). A 3 mois, la performance au TM6 est significativement plus importante dans le groupe « exergame » (n=242) par rapport au groupe « usual care » (n=244) (respectivement, 451m vs 418m, p=0.004). Les auteurs déclaraient par ailleurs que l'utilisation du jeu vidéo apparaît réalisable et sans risque dans une population âgée (67 ± 11 ans) insuffisant cardiaque.

Le débat sur la « Santé connectée » prend une place de plus en plus importante dans notre société. En France, le Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) a publié un Livre Blanc en 2015 intitulé « De la e-santé à la santé connectée » [210]. Ce livre blanc a vocation à enrichir le débat public. Il pose des interrogations éthiques et déontologiques dans l'accompagnement des évolutions de nos sociétés et y apporte des éléments de réflexion. Six recommandations sont présentées :

1. Définir le bon usage de la santé mobile au service de la relation médecin-patient
2. Promouvoir une régulation adaptée, graduée et européenne
3. Poursuivre l'évaluation scientifique
4. Veiller à un usage éthique des technologies de santé connectée
5. Développer la littératie numérique (aptitude à comprendre et à utiliser l'information)
6. Engager une stratégie nationale de e-santé

En France, le décret du 19 octobre 2010 relatif à la « Télémédecine »<sup>2</sup> apporte un premier cadre juridique, procédant à la définition des actes de télémédecine, à leurs conditions de mise en œuvre et à leur organisation notamment territoriale. En 2014, La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS), dans son article 36<sup>3</sup>, a instauré le principe des expérimentations de télémédecine avec son programme ETAPES (Expérimentations de télémédecine pour l'amélioration des parcours en santé). L'objectif de ces expérimentations dans 9 régions françaises est de développer les activités de télémédecine, de définir un cadre juridique dans lesquelles elles peuvent évoluer et de fixer une tarification préfiguratrice des actes permettant aux professionnels de santé de développer des projets cohérents et pertinents, en réponse aux besoins de santé et à l'offre de soins régionale. Autre disposition du PLFSS 2018, l'article 51<sup>4</sup> qui prévoit un financement pour les "expérimentations organisationnelles innovantes du système de santé", en dérogation aux règles actuelles de tarification, pour une durée qui ne peut excéder cinq ans. Il s'agit, selon le texte, de "favoriser l'innovation par l'émergence de nouvelles organisations dans les secteurs sanitaire et médico-social concourant à l'amélioration de la prise en charge et du parcours des patients, et de l'efficacité du système de santé et de l'accès aux soins", et « d'améliorer la pertinence de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments ou des produits et prestations associées et la qualité des prescriptions". Les expérimentations pourront notamment viser à optimiser par une meilleure coordination le parcours de santé, la pertinence et la qualité de la prise en charge sanitaire, sociale ou médico-sociale. On pense ici à l'utilisation de dispositifs numériques de coordination des professionnels de santé agissant dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par exemple, et aux outils de télésuivi qui permettent d'assurer la continuité des soins, après une hospitalisation en SSR par exemple à l'image de l'étude de Piotrowicz et al. 2016.

---

<sup>2</sup> Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine

<sup>3</sup> LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

<sup>4</sup> LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018

En synthèse, la rééducation cardiovasculaire des patients ICC, basée sur l'activité physique individualisée permet au patient d'améliorer sa symptomatologie, ses capacités physiques, sa qualité de vie et son pronostic vital. La diminution des hospitalisations pour décompensation apporte également un réel bénéfice sur le plan médico-économique. La pratique d'une activité physique régulière à long terme reste le véritable point noir de cette prise en charge. Les nouvelles technologies permettront peut-être d'engager la patient vers une pratique physique régulière et un suivi sur du long terme. De plus ces technologies pourront permettre d'avoir des alternatives à la rééducation en centre, en permettant une offre de télé-réhabilitation qui reste à encore à valider dans l'insuffisance cardiaque.

#### **D. Essor de l'exercice intermittent chez le patient ICC : le High Intensity Interval Training (HIIT)**

L'entraînement en endurance à intensité intermittente, ou l'exercice en fractionné, ou encore le HIIT, se caractérise par l'alternance d'efforts de haute intensité pendant une courte durée avec des phases de récupération en générale active.

##### **a) D'une interdiction formelle de bouger au HIIT**

Rappelons avant tout qu'en France, dans les années 60', après un infarctus du myocarde, l'alitement était la norme : « trois semaines au moins » [211]. Et Jean Lenègre de souligner : « Sauf cas particulier, le premier lever est autorisé du 20<sup>ème</sup> au 30<sup>ème</sup> jour de l'infarctus du myocarde suivant sa gravité, et la première sortie entre le 35<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> jour... » [212]. Dans la littérature internationale, c'est en 1979 seulement que Lee et al. entraînent des patients insuffisants cardiaques (FEVG <40%) sur la base des effets bénéfiques de l'entraînement déjà démontrés chez le patient coronarien [213]. L'entraînement est réalisé 2 à 6 fois par semaine, pendant 25 à 40 minutes à 70-85% de la FC<sub>max</sub>. Le suivi est

relativement long, de 12 à 42 mois. Les auteurs remarquent une amélioration de la capacité physique, de la FC de repos, et des FC d'exercices. Les auteurs s'interrogent cependant sur les éventuels effets délétères liés à l'exercice mais aucun changement sur les paramètres ventriculaires n'est rapporté. En France, il faudra attendre 1992 pour voir la première étude (de faisabilité ?) publiée [214]. Koch et al. ont randomisé 25 patients avec une FEVG moyenne de 26% selon un groupe « contrôle sédentaire » ou « réhabilitation » (3 mois, 40 sessions d'exercice de renforcement musculaire sur un banc de Koch). La tolérance est jugée excellente. Les auteurs précisent que la FC d'exercice n'excède pas 115 bpm, que les capacités physiques se sont améliorées par des effets périphériques et que 80% des patients souhaitent continuer à la fin du programme. Là encore, aucun changement sur le VG n'est observé. Brièvement, il semble que l'initiation des premiers travaux sur l'entraînement dans l'insuffisance cardiaque puise sa genèse à la fois dans les travaux antérieurs effectués chez le patient coronarien et la possibilité d'effets non délétères pour le cœur, et en même temps sur le déconditionnement observé chez le sujet âgé sédentaire qui présente des caractéristiques similaires (diminution des enzymes oxydatives musculaires, de la différence artério-veineuse en O<sub>2</sub>, de la FC maximale, du  $\dot{V}O_{2max}$ , du VES, de la masse musculaire).

L'équipe de K. Meyer a été la première à montrer l'intérêt de l'exercice intermittent adapté aux insuffisants cardiaques. Dans les années 90', Meyer et al. ont exploré les réponses aiguës et chroniques à l'exercice intermittent chez des patients cardiaques [215-217]. En synthèse, par comparaison à un exercice modéré continu, l'exercice intermittent résulte en une plus grande puissance développée pendant les phases d'exercice, mais avec un double produit, une perception de l'effort et une concentration plasmatique de catécholamines plus basses accompagnées d'un niveau plus élevé de lactate sanguin. L'exercice intermittent permet donc d'induire un plus grand stimulus au niveau périphérique tout en préservant le travail cardiaque.

En 2007, l'étude de Wisloff et al. publiée dans *Circulation*, popularise l'intérêt de l'exercice intermittent chez les patients insuffisants cardiaques [19]. Dans cette étude, 27 patients ICC (75 ans ; FEVG 29% ;



$\dot{V}O_{2pic}$  13.3 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) sous traitement optimal, sont randomisés selon trois groupes : a/ entraînement modéré continu à 75% de la FC<sub>max</sub> ou 2/ entraînement en fractionné avec 4 pic de 4min à 90-95% de la FC<sub>max</sub> entrecoupés de phases de récupération active de 3min à 50-70% de la FC<sub>max</sub> ou 3/ un groupe « contrôle » sans exercice. L'entraînement est programmé 3 fois par semaine pendant 3 mois. Le protocole intermittent a montré des améliorations du  $\dot{V}O_{2pic}$  supérieures au groupe continu (46% vs. 14%, p<0,001), accompagné d'effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque. Les volumes télédiastolique et télésystolique ont diminué de 18 et 25% respectivement dans le groupe intermittent alors qu'ils n'ont pas été modifiés dans le groupe continu. Toujours dans le groupe intermittent, la FEVG est passée de 28% à 38% et le proBNP a diminué de 40% accompagné d'une amélioration de la fonction endothéliale (hyperhémie post-ischémique de l'artère brachiale) et mitochondriale.

Depuis, plusieurs études ont actuellement démontré la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité d'un entraînement type HIIT chez l'insuffisant cardiaque avec en particulier des bénéfices plus importants qu'avec l'exercice continu concernant l'amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  comme en témoigne les méta-analyses. Ce type d'entraînement a même été proposé pour des patients sous assistance ventriculaire et aucune complication n'a été rapportée [218]. Néanmoins, l'effet sur le remodelage cardiaque est quant à lui encore incertain [219, 220].

En 2017, les résultats de l'étude **SMARTEX-HF** se révèlent non-concluants pour discriminer l'entraînement en fractionné long par rapport à l'entraînement modéré continu dans l'insuffisance cardiaque. La faisabilité d'un tel programme (HIIT) est même remise en question. Et aux auteurs de conclure : « *HIIT was not superior to MCT in changing left ventricular remodeling or aerobic capacity, and its feasibility remains unresolved in heart failure patients* » [20]. L'étude est multicentrique (9 centres), internationale et a inclus 261 patients (FEVG < 35%) randomisés selon 3 groupes : 1/ HIIT avec les mêmes modalités que l'étude de Wisloff et al., c'est-à-dire 4 pic de 4min à 90-95% de la FC<sub>max</sub>, 2/ entraînement modéré et continu (MCT) à 60-70% de la FC<sub>max</sub> et 3/ un groupe contrôle bénéficiant de simples recommandations (RRE). Les patients sont ré-entraînés pendant 3 mois puis encouragés à

poursuivre leur activité physique et revus au bout de 1 an. Les principales variables d'intérêts sont : les modifications du diamètre du VG en fin de diastole, de la FEVG, et du pic de  $\dot{V}O_2$  à 3 mois. Le protocole a été publié en 2012 [221].

Les résultats à 3 mois montrent une diminution significative du diamètre du VG en fin de diastole (-2.8 mm,  $p=0.02$  et -1.2 mm,  $p=0.34$  respectivement en faveur des groupes HIIT et MCT vs RRE) sans différence entre les groupes HIIT et MCT ( $p=0.45$ ). Aucune différence n'est relevée à 3 mois sur l'évolution du pic de  $\dot{V}O_2$  entre les groupes HIIT et MCT mais tous deux sont supérieurs au groupe RRE. Néanmoins aucun de ces modestes changements ne perdurent dans le temps et à 1 an les 3 groupes sont comparables en tous points et ne diffèrent pas des valeurs mesurées à l'inclusion.

Il convient de souligner une limite majeure de cette étude : l'application de la prescription initiale de l'exercice n'a pas été suivie puisque 51% des patients du groupe HIIT se sont entraînés nettement en dessous de la FC prescrite et 80% des patients du groupe MCT s'est entraîné au-dessus de la FC prescrite. Rappelons que les recommandations françaises indiquent que pour l'entraînement modéré continu l'intensité peut être prescrite, chez les patients sous bêtabloquant, à 80% de la FC de réserve ( $FC_{max} - FC_{min}$ ) et non de la FC maximale ce qui change la donne en matière de perception de l'effort. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que 80% des patients se soit entraînés au-dessus de la FC prescrite initialement (60-70%  $FC_{max}$ ).

D'autre part, selon les différentes études proposées, force est de constater qu'au travers du terme *High Intensity Interval Training* se trouvent une multitude de protocoles possibles faisant varier la durée des pics (de 30s. à plusieurs minutes), leurs intensités, les modes de récupération (active, passive) et que des études sont nécessaires pour les comparer entre eux. Le fractionné « long » proposé dans l'étude SMARTEX-HF est vraisemblablement trop long dans l'insuffisance cardiaque (4 x 4min à 95% de  $FC_{max}$ ). Nous l'opposons au fractionné « court » qui est sans doute mieux toléré mais là encore des études comparatives sont nécessaires.

## b) Les recommandations actuelles

À l'image des thérapeutiques pharmacologiques, les modalités des programmes d'exercices ont été décrites sous forme de consensus d'expert où quelques aspects font encore l'objet de controverse en particulier concernant la question de l'intensité de l'exercice et le moment le plus opportun pour démarrer ce type de programme après un infarctus du myocarde [222, 223]. Généralement, l'exercice physique aérobie dans l'insuffisance cardiaque est initié en état stable et avec un délai d'au moins un mois d'un épisode de décompensation cardiaque. L'intensité de l'exercice est déterminée à partir du recueil des paramètres issus de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire et résumé par **le tableau 4**.

**Tableau 4: Prescription de l'intensité de l'entraînement en endurance continu.**

<b>Prescription de l'intensité de l'entraînement en endurance continu</b>	
Fréquence cardiaque d'entraînement (FCE)	
Si EE avec VO <sub>2</sub>	FC au 1 <sup>er</sup> seuil ventilatoire (SV1)
Si EE sans VO <sub>2</sub> (formule de Karvonen)	FCE = FC repos + [(FC max - FC repos) x K] K= 0,6 si patient sans béta-bloquants K= 0,8 si patient sous béta-bloquant
Fréquence cardiaque limite (FCL)	
Si patient angineux Si porteur d'un DAI	< 10 bpm sous le seuil angineux < 10 à 20 bpm sous la FC de déclenchement programmée
Pression artérielle systolique < 160 mmHg	Après cure de dissection aortique
Sensations du patient (respiratoires, musculaires)	Niveau 12 – 14 selon l'échelle de Borg en 20 points Niveau 4 – 6 selon l'EVA en 10 points Pouvant parler en aisance respiratoire

*EE : épreuve d'effort ; VO<sub>2</sub> : mesure des échanges gazeux ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; EVA : échelle visuelle analogique. D'après les recommandations du Groupe Exercice Réadaptation Sport (GERS) de la SFC [224].*

Fondées sur une littérature de plus en plus abondante, les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie ont été mises à jour pour proposer l'exercice par intervalles à haute intensité aux patients insuffisants cardiaques [222, 225]. Plusieurs combinaisons sont possibles, avec des phases de haute intensité (80 à 95 % de la puissance maximale aérobie) d'une dizaine de secondes à 1 ou 2 minutes et des phases de récupération active (20 à 30 % de la puissance maximale aérobie) pendant 1 à 4 minutes.

### c) Impact du HIIT sur le SNA : étude HRVFIT1

Outre ses bénéfices sur le pic de  $\dot{V}O_2$ , sur le métabolisme musculaire, sur la fonction endothéliale et probablement sur le remodelage ventriculaire, le HIIT a sans doute également la particularité d'induire des modifications intéressantes de la balance sympathovagale chez le patient ICC. Un travail collaboratif mené par notre groupe et publié en 2013, a étudié les effets d'une seule session d'exercice (modéré continu vs fractionné) sur le SNA cardiaque [21]. Dans cette étude en *case cross over* (n=18, âge moyen 53 ans ; FEVG 33%), un électrocardiogramme était enregistré pendant 24 h au repos (situation contrôle) puis, de façon aléatoire, soit après une session d'exercice à intensité modérée et continue à 60% de la PMA (MICE), soit après une session d'exercice type HIIE (alternance de 30s à 100% de la PMA et 30s de récupération passive). Les résultats montrent une diminution significative de la FC de repos pour la situation HIIE ( $68 \pm 3$  bpm  $p < 0.01$ ) comparativement aux situations MICE et contrôle. ( $69 \pm 3$  bpm et  $71 \pm 2$  bpm respectivement). L'exercice en fractionné apporte une augmentation des Hautes Fréquences spectrales (36%) (vs 31% et 25% pour les situations contrôle et MICE respectivement  $p < 0.01$ ). Après la situation HIIE, les extrasystoles ventriculaires (ESV) sont diminuées significativement ( $531 \pm 338$  vs  $1007 \pm 693$  n/24h et  $1671 \pm 1604$  n/24h pour les situations contrôle et MICE respectivement  $p < 0.01$ ). De plus une association significative est retrouvée entre la diminution des ESV et la diminution du rapport LF/HF ( $r = 0.66$ ,  $p < 0.01$ ). L'exercice physique intermittent court, intense et avec récupération passive permettait donc dans les 24h qui suivent sa pratique, de modifier le profil du SNA cardiaque avec un tonus vagal majoré et une réduction des arythmies ventriculaires par rapport à l'absence d'exercice physique et par rapport à un exercice de type modéré continu. Ces résultats très intéressants compte tenu du profil rythmique des patients ICC et méritaient d'être vérifiés à plus long terme, après une période d'entraînement de plusieurs semaines en centre de rééducation. Ce deuxième volet de ce travail a été initié en 2014 dans le cadre de notre projet doctoral et est présenté dans la troisième partie.

## Partie 3 : Travail personnel

### A. Publication N°1 : Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients.

Notre première publication au cours de ce projet doctoral est une revue de littérature visant à :

1/ résumer l'impact d'un programme de rééducation en endurance sur différentes variables reflétant l'activité du SNA cardiovasculaire déjà présentées (effet de l'exercice sur : la MSNA, la VFC, le baroréflexe, la FC de repos et la FC de récupération, les catécholamines circulantes).

2/ décrire également les effets sur le SNA de nouvelles techniques qui sont abordées en rééducation cardiovasculaire de nos jours (réentraînement à l'effort en fractionné, relaxation, électrostimulation transcutanée).

3/ et enfin ouvrir le champ vers des perspectives futures en mettant le SNA cardiovasculaire au cœur de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque qui permettrait peut-être de mieux prescrire et individualiser le réentraînement à l'effort. Un arbre décisionnel, permettant de guider l'entraînement, basé sur les études effectuées chez le sportif est proposé. Ces éléments sont bien sûr très théoriques et n'ont jamais été mis en place en pratique clinique chez le patient.



Available online at  
**ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



## Review

## Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients



Florent Besnier<sup>a,b</sup>, Marc Labrunée<sup>a,c</sup>, Atul Pathak<sup>a,d</sup>, Anne Pavy-Le Traon<sup>a</sup>, Céline Galès<sup>a</sup>, Jean-Michel Sénard<sup>a</sup>, Thibaut Guiraud<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), UMR-1048, Toulouse, France

<sup>b</sup> Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Center, Saint-Orens-de-Gameville, France

<sup>c</sup> Department of Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>d</sup> Unit of Hypertension, Risk Factors and Heart Failure, Clinique Pasteur, Toulouse, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 1st June 2016  
 Accepted 7 July 2016

## Keywords:

Cardiac rehabilitation  
 Exercise training  
 Autonomic nervous system  
 Chronic heart failure  
 Cardiovascular disease

## ABSTRACT

Patients with cardiovascular disease show autonomic dysfunction, including sympathetic activation and vagal withdrawal, which leads to fatal events. This review aims to place sympathovagal balance as an essential element to be considered in management for cardiovascular disease patients who benefit from a cardiac rehabilitation program. Many studies showed that exercise training, as non-pharmacologic treatment, plays an important role in enhancing sympathovagal balance and could normalize levels of markers of sympathetic flow measured by microneurography, heart rate variability or plasma catecholamine levels. This alteration positively affects prognosis with cardiovascular disease. In general, cardiac rehabilitation programs include moderate-intensity and continuous aerobic exercise. Other forms of activities such as high-intensity interval training, breathing exercises, relaxation and transcutaneous electrical stimulation can improve sympathovagal balance and should be implemented in cardiac rehabilitation programs. Currently, the exercise training programs in cardiac rehabilitation are individualized to optimize health outcomes. The sports science concept of the heart rate variability (HRV)-vagal index used to manage exercise sessions (for a goal of performance) could be implemented in cardiac rehabilitation to improve cardiovascular fitness and autonomic nervous system function.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

According to recent epidemiological studies, cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death among Europeans: more than 4 million people die of CVD every year in Europe (~45% of all deaths) [1,2]. Disorders of the autonomic nervous system (ANS) have a key pathophysiological role in early stages of essential hypertension [3,4], myocardial infarction [5,6], and chronic heart failure (CHF) [7–10], producing coronary vasoconstriction, increasing cardiac oxygen consumption and leading to fatal events [11–13]. The clinical importance and prognostic implications of the exaggerated sympathetic nervous system (SNS) are well documented in CVD [14,15] in that it is a known trigger of cardiac arrhythmias and sudden death [16–19]. The activity of the central nervous system also seems to play a role

in sympathetic hyperactivity [20,21] and is accompanied by humoral overactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [9,22]. In the long term, sympathetic chronic stimulation is deleterious [14,23]. In the periphery, tubular fluid level and sodium reabsorption increase in response to RAAS activation [24] and peripheral arterial resistance increases [25], thereby increasing cardiac pre- and postload. In addition, sympathetic hyperactivity alters myocardial calcium cycling, which is responsible for reduced myocardial contractility [26]. The spontaneous activity of certain slow calcium channels (L-type) could explain in part ventricular arrhythmias and cardiac sudden death [17].

Pharmacological treatments for CVD need to decrease the overactivity of the SNS ( $\beta$  blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, etc.) [27,28] and to increase the activity of the parasympathetic nervous system (adenosine, cholinesterase inhibitors, statins) [29]. Additionally, different non-pharmacological techniques have the same goal, such as vagal stimulation, renal denervation and carotid baroreceptor stimulation, and were well described in a recent review [30]. Among the non-pharmacological techniques, ET is of growing interest in major

\* Corresponding author at: Clinic of Saint-Orens, 12, avenue de Revel, 31650 Saint-Orens-de-Gameville, France. Tel.: +33 05 61 39 33 33; fax: +33 05 61 39 34 65. E-mail address: t.guiraud@clinique-saint-orens.fr (T. Guiraud).

CVD guidelines. With an IA level of evidence for the latest recommendations from the European Society of Cardiology and an IB level from the American Heart Association, ET has become one of the pillars of CHF treatment and coronary heart disease (CHD) [31–35]. The therapeutic potential of restoring or enhancing the cardiac vegetative balance with ET is very promising [36–38], but the underlying mechanisms are still unclear.

This review aims to summarize some of the beneficial effects of aerobic ET on CVD and place sympathovagal balance as an essential element to be considered in management for patients who benefit from a cardiac rehabilitation program.

## 2. Effect of ET on the autonomic nervous system

### 2.1. Muscle sympathetic nerve activity

Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) is a neurophysiological method (microneurography) that allows for recording sympathetic nerve traffic. MSNA is markedly increased in patients with CHD [39,40] ( $45 \pm 2.3$  vs.  $31 \pm 1$  bursts/min;  $p < 0.001$ ), hypertension [41,42] ( $33.3 \pm 1.7$  vs.  $23.9 \pm 1.6$  bursts/min;  $p < 0.01$  respectively), and CHF [43] ( $62 \pm 4$  vs.  $39 \pm 4$  bursts/min;  $p < 0.01$ ) as compared with healthy subjects, but MSNA can be decreased by ET [44,45]. The research team from the Heart Institute of University of Sao Paulo has spent more than 10 years investigating the effects of ET on MSNA in CHF and CHD patients [46–51]. The team demonstrated that regular ET can normalize the basal overactivation

of the sympathetic nerve (Table 1). After 4–6 months of ET (3 supervised 60-min exercise sessions/week of cycling and strengthening), baseline values of MSNA (about 45 bursts/min for CHF patients) decreased significantly to within normal values relative to healthy participants (about 30 bursts/min) [46–51], with no change in untrained groups. Furthermore, ET had no gender- or age-specific effect on MSNA.

### 2.2. Heart rate variability (HRV)

HRV is a non-invasive reproducible measure of ANS function corresponding to the balance between sympathetic and parasympathetic effects on the sinoatrial node rate [52–54]. HRV indexes are highly decreased in CVD patients and predict poorer outcomes, such as reduced left-ventricular function and sudden cardiac death [38,55–58]. The risk of all-cause and progressive heart failure death was increased with a standard deviation of normal to normal R-R intervals (SDNN) of  $< 67$  ms (relative risk [RR] 2.5; 95% CI 1.5–4.2) [56]. In a retrospective analysis of 1284 CHD patients, SDNN values  $< 70$  ms significantly and independently predicted cardiac mortality (RR 3.2; 95% CI 1.6–6.3) [59]. According to Bilchick et al. [58], each increase of 10 ms in SDNN conferred a 20% decrease in risk of mortality ( $p = 0.0001$ ) with an increase in vagal tone and a decrease in sympathetic activity [38,60–65]. In a recent randomized controlled, single-blinded trial, Murad et al. [64] included 66 CHF patients (mean age 69 years, New York Heart Association [NYHA] class II–III) with preserved or reduced ejection fraction.

**Table 1**

Effect of exercise training on muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in patients with chronic heart failure (CHF) and post-acute coronary syndrome (post-ACS) from the literature.

References	No. of patients	Patient characteristics	Training protocol	MSNA basal values	MSNA post-training values
<i>CHF patients</i> Antunes-Correa, 2012	52	45–59 years Trained ( $n=16$ ) vs. untrained ( $n=17$ ) 60–75 years Trained ( $n=11$ ) vs. untrained ( $n=8$ )	4 months $3 \times 60$ min/week Stretching Cycling Strengthening Intensity: anaerobic threshold up to 10% below the respiratory compensation point	43–50 bursts/min according to the group with no difference between them	In trained groups: 27–29 bursts/min ( $p < 0.001$ ) Unchanged in untrained groups No age effect ( $p=0.69$ )
Antunes-Correa, 2010	40	57–60 years Men exercise-trained ( $n=12$ ) Men untrained ( $n=10$ ) Women exercise-trained ( $n=9$ ) Women untrained ( $n=9$ )		43–50 bursts/min according to the group with no difference between them	In trained groups: 30 bursts/min ( $p < 0.001$ ) Unchanged in untrained groups No gender effect
Roveda, 2003	16	35–60 years Exercise-trained ( $n=7$ ) Sedentary control ( $n=9$ )		40–50 bursts/min	In reply to: trained groups $\sim 30$ bursts/min ( $p < 0.001$ ) Unchanged in untrained groups HF trained group did not differ from trained healthy control group after training
Fraga, 2007	27	Exercise training ( $n=15$ ) Untrained control ( $n=12$ )		45 bursts/min	In trained group: 35 bursts/min ( $p=0.001$ ) Unchanged in untrained groups
Mello Franco, 2006	29	Untrained control ( $n=12$ ) Exercise trained ( $n=17$ )		43–45 bursts/min	In trained group: 35 bursts/min ( $p=0.007$ ) Unchanged in untrained groups
<i>Post-ACS patients</i> Martinez, 2011	28	Exercise trained ( $n=14$ ) Untrained control ( $n=14$ )	6 months $3 \times 60$ min/week Stretching/cycling/strengthening/anaerobic threshold	42–45 bursts/min	In trained group: $\sim 20$ bursts/min ( $p < 0.001$ ) (similar to healthy control group) Unchanged in untrained groups



After 16 weeks of follow-up, the supervised ET group showed significantly greater increase in both SDNN and root mean square successive difference (a time domain measure of heart period variability) as compared to controls (+15.46 vs. +2.37 ms,  $p = 0.016$ , and +17.53 vs. +1.69 ms,  $p = 0.003$ , respectively). This finding may indicate a favorable effect of ET on prognosis for CHF patients. Larsen et al. [63] evaluated the correlation between HRV index and survival. For this, 12 CHF patients (mean age 67 years; NYHA class III) underwent a 12-week rehabilitation program. After 87 months of follow-up, survivors and non-survivors showed borderline significant differences in temporal variables of HRV after training (+10.4 ± 8.45 vs. -2.7 ± 10.2 ms,  $p = 0.053$ ). Only survivors showed a significant increase in SDANN-i after ET (107.9 ± 40.6 vs. 118.3 ± 48.1 ms,  $p = 0.029$ ). In CHD patients, the results were heterogeneous and the resting HRV index often remained unchanged after the cardiac rehabilitation program. For example, Duru et al. [66] found unchanged basal HRV indexes after 8 weeks of aerobic exercise (at 70% of HR reserve) in 25 patients with post-acute coronary syndrome (post-ACS). La Rovere et al. [67] studied HRV indexes in 22 trained and untrained CHD patients by the head-up tilt test. Frequency domain HRV indexes at rest were not changed after a 4-week training program. Nevertheless, during the head-up tilt test, trained patients showed significantly greater increases in low-frequency power (LFnu) (84 ± 3% vs. 69 ± 5%) and decreases in high-frequency power (HFnu) (7 ± 1% vs. 19 ± 4%) than controls. With orthostatic stress (such as a tilt test), the baroreceptors are stimulated to drive an increase in sympathetic vasoconstrictor outflow and a reduction in vagal tone. Therefore, in post-ACS trained patients, the reflex activity of the autonomic pathways may have been improved. Of note, the HRV index could be improved early in post-ACS patients with ET. In a very short ET program, 5 days, in phase I cardiac rehabilitation, Santos-Hiss et al. [68] highlighted that trained patients in the resting position showed increased HFnu after training (35.9% ± 19.5% to 65.19% ± 25.4%,  $p = 0.002$ ) and decreased LFnu (58.9% ± 21.4% to 32.5% ± 24.1%,  $p = 0.024$ ) and LF/HF ratio (3.12 ± 4.0 to 1.0 ± 1.5,  $p = 0.004$ ), with no changes in controls.

### 2.3. Arterial baroreflex function

Arterial baroreceptors (located in the aortic arch and carotid sinuses) are the starting point of nervous afferences playing a constant inhibitory role in decreasing SNS activity [69–71]. Defective arterial baroreflex is well known to contribute to sympathetic overactivity [9,72–75]. The studies of La Rovere et al. underlined that arterial baroreflex is a powerful predictor of cardiovascular death, with <3.0 ms/mmHg associated with increased risk of cardiac mortality, by 2.8-fold (95% CI 1.24–6.16) [74,76]. Several mechanisms could explain this impairment: reduced sensitivity of the baroreceptor afferent fibers [77–79] mediated in part by reduced expression and activation of the voltage-gated sodium channels [80] and in part by elevated plasma aldosterone content, which reduces afferent discharge sensitivity [81], and deterioration of the central autonomic pathways that mediate the baroreflex [82,83]. Baroreflex function is improved with ET in animal studies [84–86]. In CHF patients, ET seems to improve arterial baroreflex function [65,87] or prevent its deterioration [88]. In 12 patients with CHF (mean age 58 years, left-ventricular ejection fraction 36%, NYHA class II–III), Pietila et al. studied the effects on baroreflex sensitivity (among other things) of a 6-month ET protocol comprising light-intensity circuit muscle training and aerobic cycling once a day for 6 days/week. At the end of the program, baroreflex sensitivity increased by 74%, from 5.83 ± 0.82 to 10.15 ± 1.66 ms/mmHg ( $p < 0.05$ ). The most recent study investigating the effect of ET on the arterial baroreflex control of MSNA (ABR<sub>MSNA</sub>) in CHF was conducted by the Heart Institute of the University of Sao Paulo [89]. The authors studied the

impact of 4 months of exercise on the magnitude and latency of the arterial baroreflex response. For this, 26 CHF patients (NYHA class II–III, left-ventricular ejection fraction ≤40%) were randomized to undergo no training or an ET program. The ET protocol was in line with the group's other studies (4 months, 60 min/day, 3 times/week). The gain and time delay of ABR<sub>MSNA</sub> were unchanged with training, and with no training, the baseline values worsened at 4-month follow-up (gain and time delay values of ABR<sub>MSNA</sub> before and after the 4-month follow with no training were 3.5 ± 0.7 vs. 1.8 ± 0.2, a.u./mmHg,  $p = 0.04$ , and 4.6 ± 0.8 vs. 7.9 ± 1.0 s,  $p = 0.05$ , respectively). The authors concluded that the reduced sympathetic nerve activity was mediated by an increase in arterial baroreflex sensitivity but also may be modulated by chemoreflex control and/or ergoreflex control.

In the same way, baroreflex gain was decreased after myocardial infarction. In 2011, Martinez et al. [51] showed that at 3 months after ACS (2 months of ET), baroreflex control increased from 6.0 to 15.6 ms/mmHg with ET. This benefit was even greater at 7 months after ACS (6 months of ET), when baroreflex control in this group was 18.5 ms/mmHg and similar to that in healthy controls (16.4 ms/mmHg). Untrained post-ACS patients did not show any improvement in the baroreflex sensitivity variable during 7 months of follow-up, despite the same clinical management. In this context, ET based on 3 times/week for 6 months restored baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction, for a long-term protective effect of ET in these patients.

### 2.4. Resting HR and HR recovery

Epidemiological studies have confirmed that an elevated resting HR reflects greater neurohormonal activation and is an independent predictor of cardiovascular and overall mortality in the general population and in patients with CVD [90–96]. In addition, a high resting HR affects ischemic episodes that may trigger arrhythmias [93,97]. Lowering the HR to about 60 beats/min [98] with pharmacological treatments reduced overall and cardiovascular-related mortality [93,97,99,100]. ET in patients with CVD appears to be efficient in lowering resting HR and increasing chronotropic reserve [101–103]. For example, after a 2-month residential rehabilitation program, resting HR decreased by 11 beats/min in a CHF exercise group [104]. HR recovery after a maximal exercise stress test is considered a vagal tone indicator. The increase in HR is first due to withdrawal of parasympathetic activity with lower intensity, then, with moderate and high intensity, is due to a sympathetic activation [53]. Just after peak exercise, HR drops during the first seconds and minutes because of parasympathetic reactivation with the decrease, then sympathetic inactivation [53]. HR recovery is considered an indicator of vagal tone [105] and a strong prognostic factor of cardiovascular events and death in healthy people and CHF patients [91,101,104,106,107] as well as patients with coronary artery disease [106,108,109]. In CHF, HR recovery is altered, with parasympathetic and baroreflex dysfunction [110,111]. Nonetheless, ET studies reported improvements in HR recovery [104,112] in patients with CHF and CHD [113,114]. In 2007, Myers et al. [104] showed that HR recovery was significantly faster in the exercise group from minutes 2 to 6 after a 8-week training program as compared to the sedentary control group (ANOVA main effect in trained subjects 12.6 beats/min,  $p < 0.001$ ; main effect among controls 2.6 beats/min,  $p = 0.27$ ; between-group interaction  $p = 0.005$ ). Resting HR and HR recovery were enhanced with an ET, presumably because of impaired vagal tone [115]. In consequence, with a lower resting HR and a better HR recovery after exercise, HR reserve is increased, for better sympathovagal balance and improved survival for patients with CVD.



### 3. Physiological mechanisms underlying the effects of ET on ANS

The physiological mechanisms contributing to improved sympathovagal balance are multiple and have not yet been fully defined. Many studies have investigated changes in plasma catecholamine levels after ET programs in CHF and have shown encouraging results, with a decrease in levels at rest and during submaximal exercise [103,116]. Recently, Rengo et al. [103] investigated the impact of a 3-month ET program on changes in plasma level of norepinephrine, serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and mortality over a mean follow-up of 27 months. The authors enrolled 221 CHF patients (mean age 72 years, mean left ventricular ejection fraction 32%). The 3-month training protocol (30 min of cycling 3 times/week at 60–70% peak  $\text{VO}_2$ ) decreased plasma norepinephrine level (642–578 pg/mL,  $p < 0.0001$ ), N-terminal proBNP level (2111–1532 pg/mL,  $p < 0.0001$ ), and HR (83.6–69.2 bpm,  $p < 0.0001$ ). Change in resting plasma norepinephrine level was the most powerful predictor of cardiac mortality at 27-month follow-up (hazard ratio 38.7,  $p < 0.0001$ ). Furthermore, when the authors stratified patients by median values of  $\Delta$ norepinephrine level (% changes), mortality rate was higher for patients with  $\Delta$ norepinephrine level below than above the median (87% vs. 4%). Furthermore, ET induced neuromodulation in both the peripheral and central levels. Patel et al. investigated how ET could normalize the central sympathetic outflow in rats with heart failure. Their results suggested a positive central modulation in the inhibitory and excitatory pathways (for details, see review [117,118]) via increased nitric oxide level in the paraventricular nucleus and reduced central angiotensin II level that contributed to sympatho-inhibition and sympatho-excitatory paths, respectively, in brain areas [119]. Aerobic ET in CHF and in hypertensive rats could be efficient as renin-angiotensin system blocker therapy to reduce the brain renin-angiotensin system activity and to decrease arterial pressure as well as sympathetic overactivity [120,121].

### 4. Alternative interventions to traditional ET

Most studies investigating the effects of ET on ANS activity in CVD are based on continuous moderate aerobic exercise. Little is known about the effects of high-intensity interval training combined or not with other activities such as relaxation and breathing exercises or electrical stimulation. In this section, we discuss the importance of these different types of activities and their positive effect on the sympathovagal balance.

#### 4.1. High-intensity interval training (HIIT)

The latest recommendations suggest interval training (IT) for heart failure patients [122–124] and CHD [125]. HIIT is defined as repeated short-intensity bouts (e.g., 30–60 s at 90–100% peak exercise capacity) interspersed with a recovery period (30–120 s at 50% peak exercise capacity or passive recovery). HIIT may be more effective than moderate intensity and continuous exercise (MICE) for improving exercise capacity, quality of life, maximal oxygen consumption ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) and cardiac remodeling in CHD and CHF patients [126–128]. In a recent review [129] of HIIT in cardiac rehabilitation programs (phase II and III), Gayda et al. discussed the interest of developing progressive models of ET based on HIIT combined with other forms of exercise sessions such as MICE, resistance training or inspiratory muscle training.

In healthy subjects, ANS responses differ by exercise modality (duration, frequency, intensity, recovery, volume). Therefore, our team studied an optimized and safe HIIT model [130–132]. In 2013

[133], we studied the effect of one session of HIIT on ANS activity while ensuring security and patient comfort [130]. Our hypothesis was that HIIT would enhance vagal tone and thus reduce the likelihood of arrhythmic events in CHF. Eighteen CHF patients underwent a baseline assessment (control condition) and were randomized to a single session of HIIT (repeated 30 s of exercise at 100% peak power alternating with phases of 30 s of passive recovery) and to isocaloric MICE. As compared to control and MICE conditions, a single session of HIIT significantly increased parasympathetic tone. The normalized HF power measured by 24-h electrocardiography for the 3 conditions was 31.56%, 24.61% and 35.95%, respectively ( $p < 0.01$ ). After HIIT, the number of premature ventricular contractions decreased significantly (531 vs. 1007 and 1671 for control and MICE, respectively,  $p < 0.01$ ). We found a correlation between changes in premature ventricular contraction and LF/HF ratio ( $r = 0.66$ ,  $p < 0.01$ ) in patients exposed to HIIT. Passive recovery with each 30 s may have led to "a vagal training stimulation" and the beneficial effects on HRV and PVC are probably related to this specific mode of HIIT, which suggests sympathovagal balance resetting in the postexercise period. The clinical importance of premature ventricular contractions (and HRV) in CHF is a powerful predictor of cardiovascular mortality [134]. Furthermore, according to patients, HIIT was the most preferred protocol, associated with lower perceived exertion as compared with MICE, and no adverse event was reported by health care providers or patients. Other studies reported improvements in HRV after HIIT in cardiac patients [135] and in patients with type 2 diabetes mellitus [136]. However, the study of Currie et al. [137] reported no improvement in HRV index and HR recovery in CHD patients after a 12-week ET of HIIT or MICE despite an increase in  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  in the 2 groups (+20%  $p < 0.001$ , with no difference between them). The authors suggested that the length of recovery between ACS and the beginning of training (5–6 months), the optimal medical management, and the normative baseline values contributed to this lack of significant change in autonomic nervous activity.

These results highlight the positive benefit–risk ratio associated with HIIT and suggest that this type of intervention could reduce the cardiovascular risk. Nevertheless, the long-term effects of HIIT remain to be studied.

#### 4.2. Breathing exercises or relaxation

Respiratory sinus arrhythmia–biofeedback or heart rate variability–biofeedback involves the lowering of the breathing rate to the frequency at which the amplitude of HRV is maximized. This breathing exercise stimulates the baroreceptor [138,139], thereby modulating the sinus rhythm to enhance sympathovagal balance and cardiovascular risk factors [140], including in CVD [139,141, 142]. In the Bernardi et al. study [142], 81 patients with CHF and 21 healthy controls underwent electrocardiography, respiration, and blood pressure measurement during 5 min of spontaneous breathing, 4 min of controlled breathing at 15 breaths/min (corresponding to spontaneous breathing) and 4 min of controlled breathing at 6 breaths/min. The slow breathing rate in the CHF group increased the mean RR interval to 20 ms, decreased both systolic and diastolic blood pressure (systolic, from 117 to 110 mmHg,  $p < 0.009$ ; diastolic, from 62 to 59 mmHg,  $p < 0.02$ ) and significantly increased the baroreflex sensitivity (from 5.0 to 6.1 ms/mmHg,  $p < 0.0025$ ). The recent first systematic review of the effect of relaxation and meditation on symptom management strategies in CHF [143] found symptom-related quality of life improved with this approach, as well as pain, dyspnea, fatigue, and sleep disturbance.

Breathing techniques, relaxation exercises or some types of meditation have a favorable impact on parasympathetic and

sympathetic activity (for review [144]), with increased HF power and decreased LF/HF ratio. In the Curiati et al. study [145], 19 older patients with optimally treated CHF were randomized into 2 groups: a meditation group (who listened to a 30-min audiotape twice a day for 12 weeks and attended a weekly meeting) or a control group (who just attended a weekly meeting). Norepinephrine level was reduced in the meditation group alone (from 677.7 to 387.1 pg/mL,  $p = 0.008$ ), which suggests reduced SNS activity, and were unchanged in the control group.

4.3. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)

TENS is classically used to stimulate large myelinated afferent fibers, used in pain treatment, whereas neuromuscular electrical stimulation (NMES) stimulates efferent fibers, causing muscular contraction. For the first time, our group provided evidence that TENS could directly reduce sympathetic activity (measured by MSNA) in patients with CHF in a randomized, sham-controlled, double-blind study (EMSICA Study [146]). We recruited 22 CHF patients (NYHA class III): 11 underwent TENS, and 11 NMES. Each of the protocols was cross-over, randomized and sham-controlled. MSNA was recorded immediately after electrical stimulation cessation on the opposite stimulated limb. Compared to sham stimulation, both TENS and NMES reduced MSNA (69.7 vs. 63.5 bursts/min,  $p < 0.01$  after TENS and 56.7 vs. 51.6 bursts/min,  $p < 0.01$  after NMES). These findings highlight the clinical importance of this non-pharmacological therapy based on ET for long-term treatment of patients with myocardial infarction. Reduced MSNA by TENS could be attributable to enhanced spontaneous baroreflex sensitivity; As well, the ergoreflex induced by TENS could stimulate the nucleus tractus solitarius and the release of substance P, which could interact with baroreflex sensitivity and decreased sympathetic outflow [147].

5. Perspectives

Several reports support evidence for an association between parasympathetic factors and training level [148,149]. These data are available for trained people or athletes but not patients with CVD. In the field of high sport performance, ET programs are individualized to optimize physiological adaptations (e.g.,  $VO_{2max}$ , metabolic or cardiac recovery) and consider physiological variables related to the athletes. With this in mind, some authors have proposed that outcomes of cardiac ANS activity would be an efficient tool for individualized training prescription and induced long-term physiological benefit [149–151]. In view of this suggestion, an interesting review by Stanley et al. [149] recommended that training (not only for highly trained but also inactive people) could be structured with weekly micro-cycles to improve cardiovascular fitness or cardiac recovery or induce an overload of training to progress fitness. For example, to maximize recovery, the period of rest and low-intensity training sessions are increased and the frequency of high-intensity training sessions is reduced, each separated by at least 48 h of recovery to allow for beneficial compensation of the cardiovascular and autonomic systems. While improving cardiovascular fitness, the weekly micro-cycle is structured with consecutive high and moderate intensity training followed by a rest day to induce improvement. In our clinical experience, all patients perform the same daily ET session to a target HR corresponding to 70% of HR reserve  $\pm 5$  beats/min. Sometimes, high-intensity interval training is used (but this mode is not systematized and depends on physiotherapist practice). Adapting the recommendations of Stanley et al. (2013) would be of interest to investigate the effect of an individualized ET program based on HRV outcome as previously described.

In CHF, one study [152] found lower pre-training HRV index associated with less improvement in physical capacity after a cardiac rehabilitation program. In this observational, non-randomized study, 57 CHF patients (left ventricular ejection fraction  $< 35\%$ )

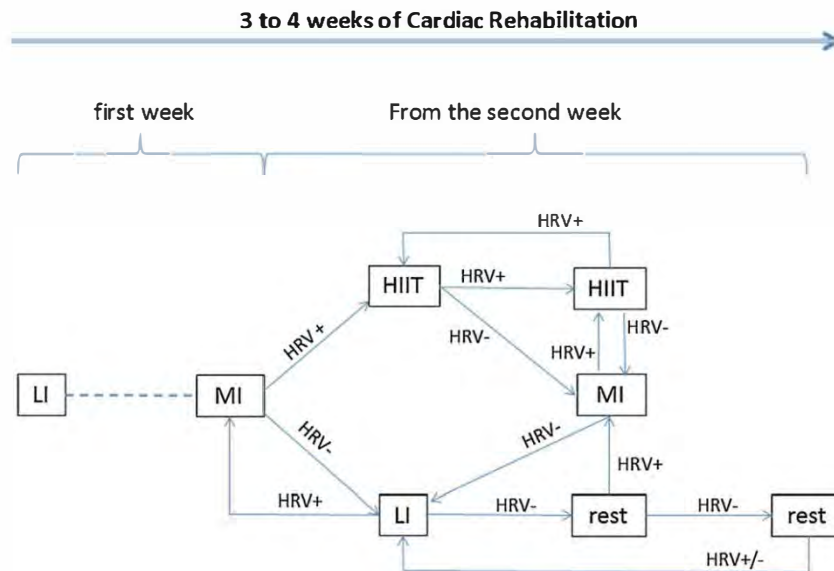


Fig. 1. A decision tree for prescribing exercise according to heart rate variability(HRV) indexes in cardiac patients. During the first week of cardiac rehabilitation, the exercise training(ET) sessions are set at low intensity and increase gradually to moderate intensity. From the second week, the exercise intensity is prescribed according to HRV indexes (high-frequency [HF] power and ratio of low-frequency [LF] to HF). The first reflects effects on vagal tone and the second, sympathovagal balance. When HRV indexes increase or remain stable (HRV+), the training intensity increases; when HRV indexes decrease (HRV-), the training intensity decreases. The rate of perceived exertion (Borg scale [154]) must also be considered. LI: low intensity; MI: moderate intensity; HIIT: high intensity interval training. HRV+ is defined as an increase in HF power and a decrease in LF/HF ratio; HRV- is defined as a decrease in HF power and an increase in LF/HF ratio.

performed a 6-min walk test and a maximal cardiopulmonary exercise test before and after 2 weeks of training; HRV was evaluated by 24-h-electrocardiography-Holter recordings. According to pre-training SDNN values, patients in the first quartile (55 ms) showed a significantly lower  $\text{VO}_2$  peak (11.4 ml/min/kg) than those with higher SDNN values ( $> 16$  ml/min/kg) ( $p = 0.015$ ). The authors concluded that the pre-training HRV index could help identify patients who need specific individualized training to improve cardiovascular capacity. In other words, the HRV index could be helpful to distinguish “responders” and “non-responders” to an ET program, with more attention to the first type. With the concept of a weekly microcycle described by Stanley et al., patients could benefit from a session of HIIT or low intensity, or rest, depending on their HRV values.

In healthy males, Kiviniemi et al. [153] investigated a 4-week endurance ET program based on daily HRV index. Participants were randomized to a predefined training group ( $n = 8$ ), an HRV guided training group (HRV,  $n = 9$ ) or a control group ( $n = 9$ ). With a maximum of 2 consecutive high-intensity sessions or resting sessions, the daily training sessions of the HRV group were guided by a daily morning measurement of the HRV index for 10 min. If HFnu did not change or was increased (as compared to individual reference values), the training session was set at high intensity, and if HFnu was decreased significantly, low-intensity training or resting was prescribed (Fig. 1). After the 4-week training,  $\text{VO}_{2\text{max}}$  increased only in the HRV group (+4 ml/min/kg,  $p = 0.002$ ). The authors concluded that daily HRV measurements may help determine the type of exercise session (low or high intensity or rest) based on the status of autonomic regulation. Knowing that cardiac patients present wide heterogeneity in response during cardiac rehabilitation (revealing even negative changes or non-response), this easy-to-use tool would be useful for daily training prescription and supervision during cardiac rehabilitation. On the basis of the “HRV guided training group” of Kiviniemi et al., we propose a decision tree to prescribe exercise based on HRV in cardiac patients (Fig. 1). Indeed, this model remains theoretical and has not been tested in cardiac patients.

In cardiac rehabilitation centers, the optimal ET program to improve clinical values must consider individual characteristics of patients; exercise prescribers should be adequately trained to adapt the features of physical exercise sessions to each patient according to their needs, desires and physiological values.

In this context, the use of HRV has become an approach to fatigue well inspired by the concept derived from sports science, which uses the HRV-vagal index to manage exercise sessions. To monitor patients on Monday (after the weekend), a valid score must consider the medication, sleep quality, blood pressure and other factors associated with HRV. This score could guide the exercise prescribers who anticipate an overload of exercise resulting in fatigue or otherwise detecting the possibility of increasing the safe workload.

## 6. Conclusions

Overall, ET, associated with other non-pharmacological strategies, may positively affect the ANS by increasing vagal modulation and decreasing sympathetic tone. Further research is needed to identify the exercise regimen (i.e., duration and intensity) that produces optimal improvements in HRV. Furthermore, the use of HRV indexes to prescribe, monitor and supervise the ET of patients referred to a cardiac rehabilitation program should be proven and established.

## Funding

No source of funding.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## References

- [1] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
- [2] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950–9.
- [3] Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169–75.
- [4] Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point: chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol* 2016;119:1996–8. discussion 2010.
- [5] Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:793–7.
- [6] Hogarth AJ, Mackintosh AF, Mary DA. The sympathetic drive after acute myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19:1070–6.
- [7] Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:72A–84A.
- [8] Schwartz PJ, De Ferrari GM. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev* 2011;16:101–7.
- [9] Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol* 2012;59:117–22.
- [10] Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:1974–82.
- [11] Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, Olsson G. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:VI23–32.
- [12] Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, et al. Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HSCAA study. *Atherosclerosis* 2015;238:409–14.
- [13] Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010;90:513–57.
- [14] Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:375–85.
- [15] La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Sleight P. Clinical value of baroreflex sensitivity. *Neth Heart J* 2013;21:61–3.
- [16] Coumel P. The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology. *Eur Heart J* 1987;8:92–9.
- [17] Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:404–19.
- [18] Wu L, Jiang Z, Li C, Shu M. Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: a systematic review. *Int J Cardiol* 2014;174:857–60.
- [19] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- [20] Kishi T, Hirooka Y. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:847172.
- [21] Leenen FH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure. *Circ Res* 2007;101:221–3.
- [22] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the bio-mechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837–49.
- [23] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747–62.
- [24] Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1058–66.
- [25] Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2004;1:45–50.
- [26] Brack KE, Winter J, Ng GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation—tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18:389–408.
- [27] Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008;14:510–7.
- [28] Triposkiadis F, Parissis JT, Starling RC, Skoularigis J, Louridas G. Current drugs and medical treatment algorithms in the management of acute decompensated heart failure. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18:695–707.
- [29] He X, Zhao M, Bi X, et al. Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2014.
- [30] Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:77–85.
- [31] Hunt SA. American College of Cardiology and American Heart Association Task Force on Practice G. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines



- (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1–82.
- [32] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
- [33] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391–479.
- [34] Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977–2016.
- [35] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
- [36] Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:377–84.
- [37] Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 2009;587:5551–8.
- [38] Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:303–12.
- [39] Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2004;106:605–11.
- [40] Hogarth AJ, Graham LN, Mary DA, Greenwood JP. Gender differences in sympathetic neural activation following uncomplicated acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:1764–70.
- [41] Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. *Ann Med Surg* 2014;3:2–7.
- [42] Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998;31:64–7.
- [43] van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449–54.
- [44] Mimura J, Yuasa F, Yuyama R, et al. The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 2005;127:1108–15.
- [45] Notarius CF, Millar PJ, Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;40:1107–15.
- [46] Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, et al. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:58–65.
- [47] Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:822–9.
- [48] Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854–60.
- [49] Fraga R, Franco FG, Roveda F, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail* 2007;9:630–6.
- [50] de Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:851–5.
- [51] Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension* 2011;58:1049–56.
- [52] Task Force of ESC & NASPE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–81.
- [53] Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:342–62.
- [54] Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1725–33.
- [55] Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510–6.
- [56] Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475–82.
- [57] McMillan DE. Interpreting heart rate variability sleep/wake patterns in cardiac patients. *J Cardiovasc Nurs* 2002;17:69–81.
- [58] Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.
- [59] La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072–7.
- [60] Kuilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490–5.
- [61] Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:159–66.
- [62] Selig SE, Carey MF, Menzies DG, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail* 2004;10:21–30.
- [63] Larsen AL, Gjesdal K, Hall C, Aukrust P, Aarland T, Dickstein K. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:162–7.
- [64] Murad F, Brubaker PH, Fitzgerald DM, et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail* 2012;18:192–7.
- [65] Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, et al. Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;166:334–9.
- [66] Duru F, Candinas R, Dziekan G, Goebbels U, Myers J, Dubach P. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with new-onset left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;140:157–61.
- [67] La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992;101:2995–3035.
- [68] Santos-Hiss MD, Melo RC, Neves VR, et al. Effects of progressive exercise during phase I cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. *Disabil Rehabil* 2011;33:835–42.
- [69] Holstein GR, Martinelli GP, Friedrich VL. Anatomical observations of the caudal vestibulo-sympathetic pathway. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2011;21:49–62.
- [70] Biaggioni I, Whetsell WO, Jobe J, Nadeau JH. Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1994;23:491–5.
- [71] Yamazaki F, Tsutsui Y, Endo Y, Sagawa S, Shiraki K. Baroreflex control of the heart rate during central hypovolemic stress in young and elderly men. *J UOEH* 2004;26:179–92.
- [72] Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–83.
- [73] Zucker IH, Wang W. Modulation of baroreflex and baroreceptor function in experimental heart failure. *Basic Res Cardiol* 1991;86(Suppl 3):133–48.
- [74] La Rovere MT, Maestri R, Robbi E, et al. Comparison of the prognostic values of invasive and noninvasive assessments of baroreflex sensitivity in heart failure. *J Hypertens* 2011;29:1546–52.
- [75] Zucker IH, Patel KP, Schultz HD. Neurohumoral stimulation. *Heart Fail Clin* 2012;8:87–99.
- [76] La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–84.
- [77] Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation* 1990;81:1959–66.
- [78] Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor reflex in dogs with experimental heart failure. *Circ Res* 1991;68:1294–301.
- [79] Wang W, Chen JS, Zucker IH. Postexcitatory depression of baroreceptors in dogs with experimental heart failure. *Am J Physiol* 1991;260:H1160–5.
- [80] Tu H, Zhang L, Tran TP, Muellemann RL, Li YL. Reduced expression and activation of voltage-gated sodium channels contributes to blunted baroreflex sensitivity in heart failure rats. *J Neurosci Res* 2010;88:3337–49.
- [81] Wang W, McClain JM, Zucker IH. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension* 1992;19:270–7.
- [82] Zucker IH, Liu JL. Angiotensin II-nitric oxide interactions in the control of sympathetic outflow in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:27–43.
- [83] Zucker IH, Wang W, Brandle M, Schultz HD, Patel KP. Neural regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37:397–414.
- [84] Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2008;104:616–24.
- [85] Liu JL, Kulakofsky J, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. *J Appl Physiol* 2002;92:2403–8.
- [86] Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, et al. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2801–6.

- [87] Pietila M, Malminiemi K, Vesalainen R, et al. Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac(11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization. *J Nucl Med* 2002;43:773–9.
- [88] Groehs RV, Toschi-Dias E, AntunesCorrea LM, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015. [ajpheart.00723.2014](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2014).
- [89] Groehs RV, Toschi-Dias E, AntunesCorrea LM, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H1096–102.
- [90] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428–33.
- [91] Jouven X, Empena JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–8.
- [92] Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387–93.
- [93] Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823–30.
- [94] Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1998;21:113–7.
- [95] Fosbol EL, Seibaek M, Brendorp B, et al. Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction: the DIAMOND study. *Int J Cardiol* 2010;140:279–86.
- [96] Bohm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128:219–28.
- [97] Caetano J, Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med* 2015.
- [98] Khan H, Kunutsor S, Kalogeropoulos AP, et al. Resting heart rate and risk of incident heart failure: three prospective cohort studies and a systematic meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001364.
- [99] Dobre D, van Veldhuisen DJ, Dejongste MJ, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007;9:280–6.
- [100] Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012–9.
- [101] Adams BJ, Carr JG, Ozonoff A, Lauer MS, Balady GJ. Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test. *Am J Cardiol* 2008;101:1403–7.
- [102] Tabet JY, Meurin P, Driss AB, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:721–30.
- [103] Rengo G, Pagano G, Parisi V, et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:384–9.
- [104] Myers J, Hadley D, Oswald U, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1056–63.
- [105] Pierpont GL, Stolpman DR, Gornick CC. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst* 2000;80:169–74.
- [106] Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001;104:1911–6.
- [107] Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:851. e7–13.
- [108] Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–7.
- [109] Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392–8.
- [110] Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529–35.
- [111] Racine N, Blanchet M, Ducharme A, et al. Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of beta-blocker therapy. *J Card Fail* 2003;9:296–302.
- [112] Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:67–73.
- [113] Kligfield P, McCormick A, Chai A, Jacobson A, Feuerstadt P, Hao SC. Effect of age and gender on heart rate recovery after submaximal exercise during cardiac rehabilitation in patients with angina pectoris, recent acute myocardial infarction, or coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 2003;92:600–3.
- [114] Giallauria F, De Lorenzo A, Pileri F, et al. Long-term effects of cardiac rehabilitation on end-exercise heart rate recovery after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:544–50.
- [115] Duarte A, Soares PP, Pescatello L, Farinatti P. Aerobic training improves vagal reactivation regardless of resting vagal control. *Med Sci Sports Exerc* 2014.
- [116] Kiiilavuori K, Naveri H, Leinonen H, Harkonen M. The effect of physical training on hormonal status and exertional hormonal response in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:456–64.
- [117] Patel KP, Zheng H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H527–37.
- [118] Haack KK, Zucker IH. Central mechanisms for exercise training-induced reduction in sympatho-excitation in chronic heart failure. *Auton Neurosci Basic Clin* 2015;188:44–50.
- [119] Zheng H, Li YF, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2332–41.
- [120] Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 2010;108:923–32.
- [121] Felix JV, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 2007;50:780–5.
- [122] Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–57.
- [123] Meyer P, Gayda M, Juneau M, Nigam A. High-intensity aerobic interval exercise in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:130–8.
- [124] Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Fail Rev* 2013;18:95–105.
- [125] Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–82.
- [126] Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086–94.
- [127] Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1359–64.
- [128] Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013;111:1466–9.
- [129] Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A. Comparison of different forms of exercise training in cardiac patients: where does high-intensity interval training fit? *Can J Cardiol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.017>.
- [130] Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, et al. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:1861–7.
- [131] Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 2012;42:587–605.
- [132] Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L. Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHD patients. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:211–7.
- [133] Meyer P, Normandin E, Gayda M, et al. High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization. *J Card Fail* 2012;18:126–33.
- [134] Le VV, Mitiku T, Hadley D, Myers J, Froelicher VF. Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:56–62.
- [135] Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol* 2010;145:312–4.
- [136] Parpa KM, Michaelides MA, Brown BS. Effect of high intensity interval training on heart rate variability in individuals with type 2 diabetes. *JEPonline* 2009;12:23–9.
- [137] Currie KD, Rosen LM, Millar PJ, McKelvie RS, MacDonald MJ. Heart rate recovery and heart rate variability are unchanged in patients with coronary artery disease following 12 weeks of high-intensity interval and moderate-intensity endurance exercise training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:644–50.
- [138] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000;25:177–91.
- [139] Lin G, Xiang Q, Fu X, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med* 2012;18:143–52.
- [140] Ray JB, Menezes AR, Malur P, Hiltbold AE, Reilly JP, Lavie CJ. Meditation and coronary heart disease: a review of the current clinical evidence. *Ochsner J* 2014;14:696–703.
- [141] Swanson KS, Gevirtz RN, Brown M, Spira J, Guarneri E, Stoletniy L. The effect of biofeedback on function in patients with heart failure. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:71–91.
- [142] Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:143–5.

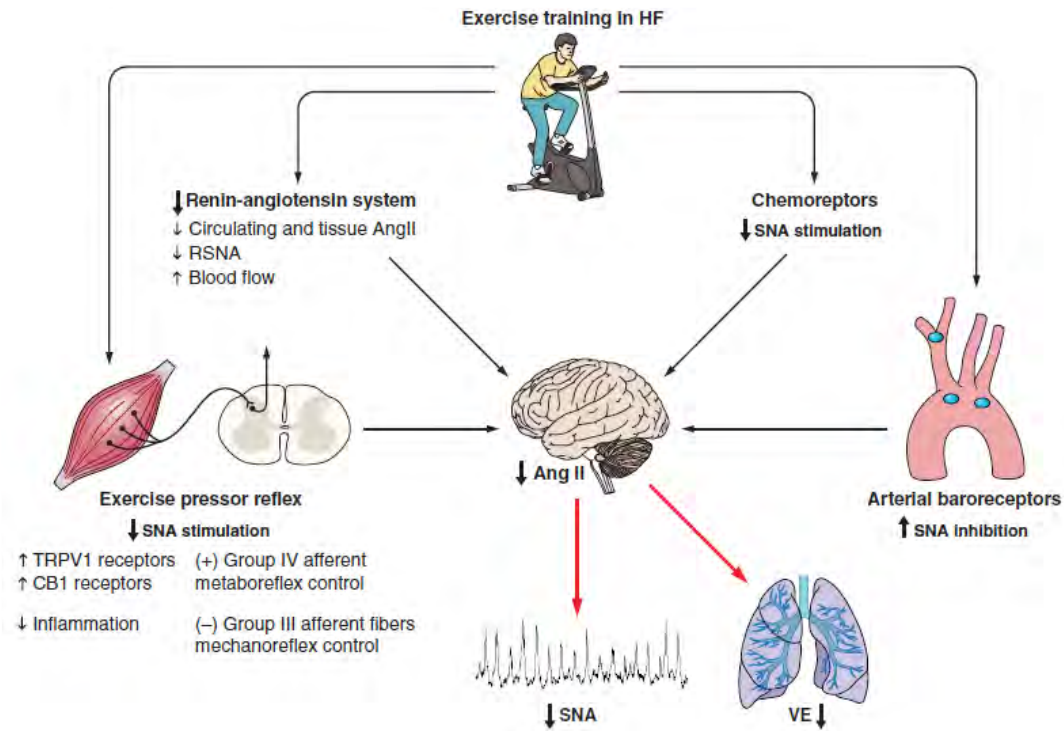
- [143] Kwekkeboom KL, Bratzke LC. A systematic review of relaxation, meditation, and guided imagery strategies for symptom management in heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2015.
- [144] Amihai I, Kozhevnikov M. The influence of Buddhist meditation traditions on the autonomic system and attention. *BioMed Res Int* 2015;2015:731579.
- [145] Curiati JA, Bocchi E, Freire JO, et al. Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study. *J Altern Complement Med* 2005;11:465–72.
- [146] Labrunee M, Despas F, Marque P, et al. Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study). *PLoS ONE* 2013;8:e79438.
- [147] Potts JT, Fuchs IE, Li J, Leshnowar B, Mitchell JH. Skeletal muscle afferent fibres release substance P in the nucleus tractus solitarius of anaesthetized cats. *J Physiol* 1999;514(Pt 3):829–41.
- [148] Buchheit M, Gindre C. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H451–8.
- [149] Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription. *Sports Med* 2013;43:1259–77.
- [150] Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, et al. Daily exercise prescription on the basis of HR variability among men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1355–63.
- [151] Hautala AJ, Kiviniemi AM, Tulppo MP. Individual responses to aerobic exercise: the role of the autonomic nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:107–15.
- [152] Compostella L, Nicola R, Tiziana S, Caterina C, Fabio B. Autonomic dysfunction predicts poor physical improvement after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Res Cardiovasc Med* 2014;3:e25237.
- [153] Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol* 2007;101:743–51.
- [154] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–81.



## Éléments de discussion sur la publication N°1 :

À l'image du sportif en endurance dont la fréquence cardiaque de repos peut descendre à 35 bpm grâce à un tonus parasympathique élevé, les effets bénéfiques de l'exercice physique régulier sur la balance végétative sont indéniables y compris chez l'insuffisant cardiaque et sont illustrés par la figure 15 ci-dessous. D'après les résultats sur la MSNA chez l'ICC, le nombre de bursts par minute ou pour 100 battements est même comparable aux sujets sains à la suite d'un programme d'activité physique de plusieurs mois. Ces résultats vont dans le même sens que le *Position Statement* publié récemment par l'HFA/ESC : « *The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure* » [137]. D'ailleurs d'après ces mêmes auteurs, un topic dédié aux effets de l'exercice sur le SNA est en cours de préparation. Preuve que le réentraînement à l'effort tient une place importante dans le contrôle de la balance végétative chez le patient ICC et que ces effets sont synergiques aux différents traitements proposés ainsi qu'aux dispositifs implantables (DAI, stimulateur, ...). Nous avons vu d'après l'étude HRVFIT1 que la typologie de l'exercice (continu ou fractionné) permet des adaptations différentes du SNA cardiovasculaire. Il s'agissait néanmoins uniquement d'un exercice aigu alors qu'en pratique rééducative, le réentraînement nécessite la répétition d'exercices au cours du temps sur plusieurs semaines. D'autres part, au cours d'un séjour en SSR les séances d'endurance sont très souvent couplées à des séances de renforcement musculaire, de marche, de gymnastique et les effets spécifiques de l'entraînement type HIIT sont peut-être « dilués ».

L'étude clinique présentée en deuxième publication, vise à comparer chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, l'efficacité de deux programmes de réentraînement à l'effort de 3 semaines (HIIT vs MICT) sur l'évolution du tonus vagal, du pic de  $\dot{V}O_2$ , de la FEVG.



**Figure 15: Principaux effets du réentraînement à l'effort aérobie sur le système nerveux autonome. D'après Negro et al. [98].**



- B. Publication N°2 : Comparison of 3-week High-Intensity Interval Training and Moderate Continuous Training on Autonomic Nervous System: a Randomized Controlled study in Chronic Heart Failure.**

**Manuscrit en cours de révision dans PLOS One**

1 **Comparison of 3-week high-intensity interval training and moderate continuous training**  
2 **on autonomic nervous system: a randomized controlled study in chronic heart failure.**

3

4 Florent Besnier<sup>1,2</sup>, Marc Labrunée<sup>1,3</sup>, Lisa Richard<sup>2</sup>, Florence Faggianelli<sup>3</sup>, Hélène Kerros<sup>2</sup>,  
5 Laurent Soukarié<sup>2</sup>, Marc Bousquet<sup>2</sup>, Jean-Louis Garcia<sup>2</sup>, Atul Pathak<sup>1,4</sup>, Céline Gales<sup>1</sup>, Thibaut  
6 Guiraud<sup>1\*</sup>, Jean Michel Sénard<sup>1,5</sup>.

7

8 <sup>1</sup>Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical  
9 Research (INSERM), UMR-1048, Toulouse, France.

10 <sup>2</sup>ELSAN, Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Center, Saint-  
11 Orens-de-Gameville, France.

12 <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse,  
13 France.

14 <sup>4</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Hypertension and Heart Failure Unit, Clinique  
15 Pasteur, Toulouse, France.

16 <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

17

18 \*Corresponding author: [thibaut.guiraud@gmail.com](mailto:thibaut.guiraud@gmail.com)

19 The protocol was approved by the *Toulouse Outre-Mer I* Ethics Committee, and the French  
20 National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM: ID-RCB number: 2015-  
21 A00166-43).

22

23 ClinicalTrials.gov ID: NCT03603743

## 24 **Abstract**

25 **Purpose:** Exaggerated sympathetic nervous system (SNS) activity associated with low heart  
26 rate variability (HRV) is considered as a trigger of cardiac arrhythmias and sudden death.  
27 Regular exercise training is efficient to improve autonomic balance. The aim of this study was  
28 to verify the superiority of high-intensity interval training (HIIT) to enhance parasympathetic  
29 activity, cardiorespiratory fitness and cardiac function when compared to moderate intensity  
30 continuous training (MICT) in a short and intense cardiac rehabilitation program (RP).  
31 **Methods:** This is a prospective, monocentric, evaluator-blinded, randomized (1 :1) study with  
32 a two arm parallel group design. 31 voluntary chronic heart failure (CHF) patients (LVEF < 45  
33 %) were included either to MICT (n=15) or HIIT group (n=16) for a short RP (27 ± 4 days).  
34 They underwent, at entry and at the end of the study, a 24-hour ECG recording, an  
35 echocardiography, a cardiopulmonary exercise test and an endothelial function measurement.  
36 **Results:** The High-Frequency power (HFnu, %) measured with HRV increased in HIIT group  
37 (from 21.2 to 26.4 %, p<0.001) but remained unchanged in MICT group (from 23.1 to 21.9 %,  
38 p=0.444) with significant inter-group difference: p=0.003. Resting heart rate (24-h Holter ECG)  
39 decreased significantly in both groups (from 68.2 to 64.6 bpm and from 66.0 to 63.5 bpm for  
40 MICT and HIIT respectively, without inter-group difference: p=0.578). No difference in  
41 premature ventricular contractions was observed between groups.  $\dot{V}O_{2peak}$  improvement was  
42 greater after HIIT when compared to MICT (+21 % vs +5% respectively, p=0.009). LVEF only  
43 improved in HIIT group (from 36.2 to 39.5 %, p=0.034). **Conclusion:** In this short RP, HIIT  
44 was significantly superior to the classic MICT program for enhancing parasympathetic tone and  
45  $\dot{V}O_{2peak}$ .

46 ClinicalTrials.gov ID: NCT03603743

47 **Key Words:** exercise training; cardiovascular; rehabilitation; chronic heart failure;  
48 parasympathetic; cardiorespiratory fitness

49 **Abbreviation list:**

50 ACE : angiotensin I-converting enzyme; ANS : autonomic nervous system; ARNi :  
51 Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors ; CABG : Coronary Artery Bypass Graft Surgery;  
52 CHF : chronic heart failure; CPET : cardiopulmonary exercise test; CVD : cardiovascular  
53 diseases; HF: heart failure; HFnu: high frequency in normalized units (%); HIIE: high intensity  
54 interval exercise; HIIT : high intensity interval training; HRV: heart rate variability; LFnu: low  
55 frequency in normalized units (%); LVEF : left ventricular ejection fraction; MI: myocardial  
56 infarction; MICT: moderate intensity and continuous training; PCI : Percutaneous Coronary  
57 Intervention ;PPO: Peak Power Output; PVC : paraventricular contraction; RMSSD: roots  
58 mean squared of successive difference; RP: rehabilitation program; SDNN: standard deviation  
59 of normal to normal R-R intervals; SNS : sympathetic nervous system.

60

61

62

63

64

65

66

67

68

## 69 **Introduction**

70 The clinical and prognostic implications of exaggerated sympathetic nervous system (SNS)  
71 activity are well documented in chronic heart failure (CHF) [1]. SNS over-activity is a known  
72 trigger for cardiac arrhythmias and sudden death [2,3 ]. Low heart rate variability (HRV) and  
73 loss of protective vagal reflexes have been shown to be associated with increased incidence of  
74 arrhythmic deaths in CHF [3,4]. Mechanisms of arrhythmogenesis include at least three  
75 targetable main components: an arrhythmogenic substrate, a trigger factor and the deregulation  
76 of autonomic nervous system (ANS) activity [5]. Among the non-pharmacological  
77 interventions in the major cardiovascular diseases and CHF, exercise training became one of  
78 the pillars of CHF treatment with a class I, level of evidence A on the latest recommendations  
79 [6]. The potential of exercise training to restore the cardiac autonomic balance measured with  
80 HRV is very promising [4,7].

81 This last decade, our team has studied and optimized a high-intensity interval training (HIIT)  
82 model based on the repetition of very short bouts of high-intensity training interspersed by short  
83 bouts of passive recovery periods [8-10]. We published previously that compared to a single  
84 session of moderate intensity continuous exercise (MICT), one session of our HIIT protocol  
85 was efficient in strengthening vagal tone and decreasing arrhythmias within 24 hours of the  
86 session [8]. Nevertheless the effects of HIIT training performed over several weeks has not yet  
87 been studied on the parameters described by Coumel's triangle [5] (the arrhythmogenic  
88 substrate, the trigger factor as premature ventricular contraction and the modulation factors of  
89 which the most common is the autonomic nervous system).

90 The aim of this study is to determine the effectiveness of a short, optimized and supervised  
91 HIIT program to improve sympathovagal balance in CHF. We subsequently make the  
92 hypothesis that our optimized HIIT program is superior to MICT training to enhance

93 parasympathetic activity measured by High Frequency power (HFnu%) leading to a reduction  
94 in heart rate and in the occurrence of arrhythmias. We then verify the possible associations  
95 between the changes in different parameters such as cardiorespiratory fitness ( $\dot{V}O_{2peak}$ ), vagal  
96 tone, arrhythmias, endothelial function and catecholamines.

97

## 98 **Materials and methods**

### 99 **Trials design**

100 This monocentric, prospective, evaluator-blinded, randomized study with a two arm parallel  
101 group design investigated two different exercise training protocols (an optimized HIIT and a  
102 MICT training). After inclusion, patients were randomly assigned to the HIIT or MICT group.  
103 At the beginning and at the end of the rehabilitation program (RP), all patients underwent a  
104 complete medical evaluation including echocardiography, 24h ECG recording, endothelial  
105 function measurements, cardiopulmonary exercise test (CPET) and biomarkers measurements.  
106 Evaluators and investigators were blinded to the protocol used for training.

107 The protocol V1.0 was approved by the Regional Sud Ouest et Outre Mer II Ethics Committee,  
108 and the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). A written  
109 informed consent was obtained from all patients prior to inclusion. The investigation was  
110 conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. As we  
111 experienced difficulties recruiting chronic heart failure patients, a new Protocol Version (V.1.1  
112 of 17.03.2016) was submitted to the Ethical Committee with two changes: 1/ Two investigators  
113 were added to the protocol (Dr LS and Dr HK, cardiologists) and 2/ the cut-off for Left  
114 Ventricular Ejection Fraction (LVEF) was updated from 40% to 45%. We therefore submitted  
115 this modified version of the protocol to the Ethical Committee. The Protocol V1.1 of March  
116 2016 was approved by the Ethical Committee on the 18th of May 2016. No further changes to

117 the protocol were made after trial commencement. The protocol, ethics committee approval and  
118 supporting CONSORT checklist are available as supporting information; see S1 CONSORT  
119 Checklist, S2 full protocol in french V1.0, S3 full protocol in french V1.1, S4 full protocol in  
120 english V1.0, S5 full protocol in english V1.1, S6 Research Ethics Committee approval. This  
121 study was publicly registered on ClinicalTrials.gov after participant recruitment began  
122 (NCT03603743). The study was firstly registered in the National Registry (ID-RCB number:  
123 2015-A00166-43). Protocol Registration and Results System account was later created to  
124 register our study in an appropriate registry in order to meet the requirements of the ICMJE.

## 125 **Patients**

126 CHF patients were recruited from the Clinic of Saint Orens. Inclusion criteria were stable CHF  
127 with NYHA functional class from I to III, stable left ventricular ejection fraction (LVEF) <  
128 45% over at least 6 months, stable optimal medical therapy including a beta-blocker and an  
129 angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blockers (ARB) for at  
130 least 6 weeks and ability to perform a maximal CPET. Exclusion criteria were any relative or  
131 absolute contraindications to exercise training according to current recommendations [11],  
132 fixed-rate pacemaker with HR limits set lower than exercise training target HR, major  
133 cardiovascular event or procedure within the 3 months preceding enrolment, chronic atrial  
134 fibrillation, heart failure secondary to significant uncorrected primary valve disease (except for  
135 mitral regurgitation secondary to left ventricular dysfunction), and heart failure secondary to  
136 congenital heart disease or obstructive cardiomyopathy. A case report form (CRF) was designed  
137 to collect the patient data.

## 138 **Rehabilitation Program**

139 The RP focused on controlling cardiovascular risk factors, diet monitoring, therapeutic  
140 education sessions and psychological support when needed. The RP lasted 3 hours per day, 5

141 days per week during 3.5 weeks. The daily activity included cycling endurance training (HIIT  
142 or MICT), 30-min of gymnastics or muscle strengthening (3 series of 15 repetitions at 50% of  
143 1-repetition maximum test in chest press, leg press, pull over, low row, leg extension) and 45-  
144 min outside walking sessions. Each session was monitored by a physiotherapist and was  
145 supervised by a cardiologist.

146 The HIIT included two 8-minute blocks of interval training separated by 4 minutes of passive  
147 recovery. Each 8-minute blocks consisted of alternating between 30 seconds at 100% of peak  
148 power output (PPO) and 30 seconds of passive recovery [10,12]. The MICT training consisted  
149 of cycling 30 minutes at 60% of peak power output. Each mode of training started with 5  
150 minutes of warm up and finished with 5 minutes of cool down at 30% of PPO.

## 151 **Measures**

### 152 **Cardiopulmonary Exercise Test**

153 CPET was performed according to current guidelines for CHF patients [11]. A continuous  
154 progressive exercise protocol was performed on a cycle ergometer (Ergoline 800S, Ergoline,  
155 Bitz, Germany). A 2-min warm-up at 20 W was performed and the power was increased by 10  
156 W/min until exhaustion [11]. PPO was defined as the power output reached at the last fully  
157 completed stage. All participants were encouraged to provide a maximal amount of effort.  
158 Oxygen ( $\dot{V}O_2$ ) and carbon dioxide ( $CO_2$ ) were registered by a breath by breath analysis  
159 (PowerCube, Ganshorn Electronic Medizin, Germany). Heart rate, blood pressure, and rating  
160 of perceived exertion (RPE) using the Borg scale (level 6 to 20) were recorded before the test  
161 and at 2-min intervals during exercise and recovery. Electrocardiographic activity was  
162 continuously monitored using a 12-lead ECG (GE Healthcare Marquette) and was recorded  
163 throughout the test and during the 6-min passive recovery period after the test.

### 164 **24-h Holter ECG recording**



165 24-h ECG monitoring was performed at baseline and at the end of the stay using a two-lead 24-  
166 h Holter ECG system (Spiderview, ELA medical, France). Patients were asked not to consume  
167 coffee or tobacco and not to carry out any other physical exercise during the 24 h of recording.  
168 An experienced technician, unaware of the randomization, analysed the recordings (Synescope,  
169 ELA medical, France). HRV analysis was limited to night-time period for stationary signal  
170 from 11:00 pm to 6:00 am.

### 171 **Heart Rate Variability**

172 For time domain the following indexes were calculated as recommended [13]: Mean N–N  
173 interval (SDNN), root mean square of differences of successive N–N intervals (RMSSD), and  
174 proportion of differences between adjacent N–N intervals of more than 50 ms (PNN50).  
175 Spectral analysis was performed on a series of 1024 evenly separated points, sampled at 4Hz  
176 corresponding to 256-s stationary periods without artefacts or extrasystoles, using Fast Fourier  
177 Transformation and Hanning windowing to reduce the leakage error. The total spectral power  
178 (TP,  $\text{ms}^2$ ), the power spectral density of the LF (0.04–0.15 Hz,  $\text{ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ ), and the HF (0.15–  
179 0.40 Hz,  $\text{ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ ) bands were calculated. LF and HF were also expressed in normalized units  
180 ( $\text{LF}\% = 100 \times \text{LF}/(\text{TP} - \text{VLF})$ ), HF in normalized units ( $\text{HF}\% = 100 \times \text{HF}/(\text{TP} - \text{VLF})$ ), and the  
181 ratio of LF ( $\text{ms}^2$ )/HF ( $\text{ms}^2$ ) according to the Task Force recommendation for long-term  
182 recordings [14]. The recordings were performed at a 200Hz sampling rate.

### 183 **Arrhythmias**

184 The analysis of arrhythmias was computer-assisted (SyneScope, ELA medical, France) and  
185 double-checked visually. Ectopic ventricular and supraventricular beats were classified as  
186 isolated premature contractions, bigeminy, and salvos. Rhythmic analysis also revealed  
187 conduction blocks or silent ischemia.

188

## 189 **Echocardiography**

190 Echocardiography was performed using a phased-array transducer (Vivid T8, GE Healthcare).  
191 Measurements were done in accordance with recommended procedures of the European  
192 Association of Cardiovascular Imaging. Measurements included systolic and diastolic left  
193 ventricular function and systolic right ventricular function. LV volumes and ejection fraction  
194 (EF) were calculated from apical recordings by modified biplane Simpson's method. Stroke  
195 volume (SV) and cardiac output (CO) were calculated by Doppler flow measurements.

## 196 **Endothelial Function**

197 Reactive hyperemia index (RHI), a surrogate of endothelial function, was assessed using the  
198 EndoPAT 2000 device (Itamar Medical, Israel) and an automated algorithm provided with the  
199 accompanying software (v3.1.2) according to the manufacturer's instructions. Measurements  
200 were performed under standardized conditions. Before any measurements were taken, patients  
201 were asked to get into a supine position for 20 minutes in a quiet room where the lighting and  
202 the temperature were comfortable (between 21 and 24 ° C). The length of the recording totaled  
203 15 minutes with 3 phases of 5 minutes: baseline measurement (5 minutes), occlusion on one  
204 arm (5 minutes) and a post-occlusion measurement of 5 minutes (hyperemia). The natural  
205 logarithmic transformation of the RHI ratio (LnRHI) is calculated from the ratio between the  
206 digital pulse volume during RH and at baseline [15].

## 207 **Blood Sample Analysis**

208 Measurements included: NT-pro-BNP (electrochemiluminescence immunoassay) and both  
209 epinephrine and norepinephrine plasma levels (HPLC).

## 210 **Outcomes**

211 Primary endpoint: the primary outcome measure was the change (post-training-value minus  
212 pre-training-value) of High Frequency power in normalized units (HFnu%) measured at night.

213 Secondary outcomes included : resting Heart Rate (bpm), SDNN (milliseconds), rMSSD  
214 (milliseconds), LF/HF ratio, number and nature of arrhythmias, left ventricular ejection fraction  
215 (%), maximum oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ), heart rate at peak exercise (bpm), heart rate  
216 after 1 minute, 2 minutes and 3 minutes of passive recovery, oxygen pulse ( $ml \cdot min^{-1} \cdot bpm^{-1}$ ),  
217  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope, peak power output (watts), NT pro BNP (ng.L).

218

## 219 **Statistical analysis.**

### 220 **Prior sample size calculation**

221 The primary outcome measure was the change (post-training-value minus pre-training-value)  
222 of High Frequency power in normalized units (HFnu) measured at night as a surrogate of  
223 cardiac parasympathetic modulation. Based on our first study [8], with a mean value of the main  
224 criteria (HFnu %) of 31.5, a standard deviation of 3, a statistical power ( $1-\beta$ ) to 90% and a  $\alpha$   
225 risk set to 0.05 in bilateral hypothesis, we hypothesised HIIT mode to induce a  $\sim 11\%$  change  
226 in HFnu (34.96) compared to MICT training mode. For this assumption, 16 patient per group  
227 had to be recruited and followed to satisfy the analysis.

228

### 229 **Randomization**

230 After inclusion, subjects were randomly assigned to one of the two groups: HIIT or MICT. The  
231 list of randomization (permuted block randomization with block length 4, allocation ratio 1:1)  
232 were provided by the research coordinator before starting the research according to a computer  
233 generated randomization list. The research coordinator gave the individual assignments to the  
234 adapted physical education teachers who informed the participants and who conducted the  
235 training program.

236

237 **Statistical methods**

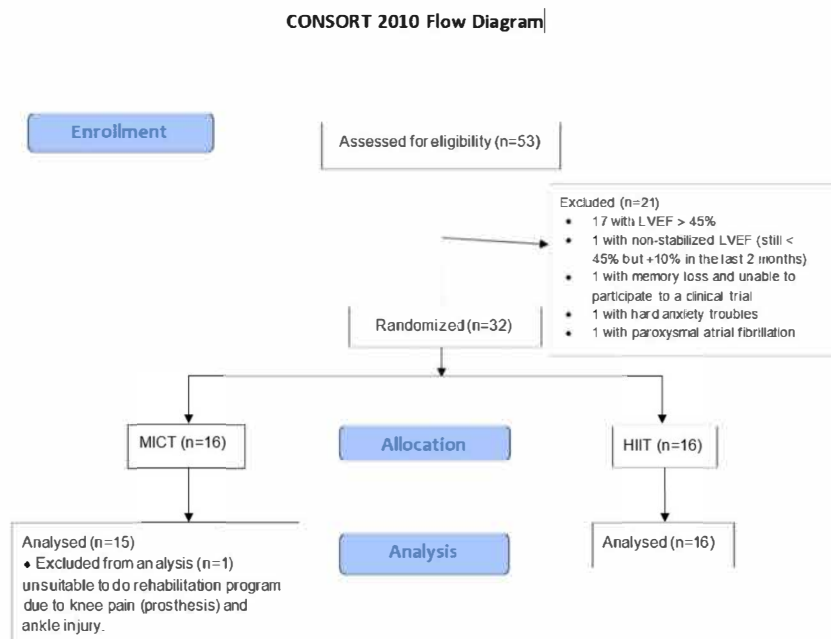
238 Data has been summarized by mean  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous variables; and by  
239 percentages and frequencies for categorical variables. Changes within the groups (post-training-  
240 value minus pre-training-value) has been analysed using a Student t test for one-sample mean-  
241 comparison ( $H_0$ : mean = 0). To compare change between HIIT group and MICT group, a  
242 Student t test for two-group mean-comparison has been used ( $H_0$ : mean HIIT = mean MICT).  
243 For sensitive analysis, repeated ANOVA analysis was carried out on the primary outcome  
244 (HFnu%), on cardiorespiratory fitness  $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ , and on LVEF, estimating time effect (post vs  
245 pre), group effect (HIIT vs MICT) and the interaction time x group. The treatment effect was  
246 evaluated with an intention-to-treat analysis, i.e., that patients were analyzed in the treatment  
247 group to which they were originally randomly allocated. To the extent that we have very little  
248 missing data, the treatment effect was carried out on all available data, based on the data of  
249 completers for each examination. Statistical significance level was set to 5%. No interim  
250 analysis was performed. Statistical analyses has been conducted using Stata SE 11.2 (StataCorp  
251 LP, College Station, Texas, USA).

252 **Results**

253 CHF patients were recruited between May 2015 and September 2017. Among the 53 patients  
254 screened, 32 were enrolled and randomized into the two groups. One patient did not finish the  
255 rehabilitation program due to ankle injury and knee pain (prosthesis) and was excluded from  
256 the analysis (Fig 1). The cardiac Rehabilitation Program lasted  $27 \pm 4$  days with  $18 \pm 1$  sessions  
257 (92.9%) for MICT group and  $19 \pm 2$  sessions (93.6%) for HIIT group. No adverse events were  
258 reported throughout the program. The baseline characteristics of each group are reported in  
259 Table 1. At entry, both groups were comparable for age, gender, LVEF, NT-pro-BNP, NYHA  
260 functional class, HF aetiology, and medication but remained different in BMI, waist size and  
261 the proportion of type II diabetes or prediabetes.

262 Participants were mainly men (71%) with a mean age of  $59.0 \pm 12.0$  years. Most patients had  
263 ischemic heart disease (64.5%). Mean LVEF was  $36 \pm 7$  %, and all patients were on optimal  
264 medical therapy.

265 **Fig 1. CONSORT Flow Diagram**



266

267 **Table 1: Baseline inclusion characteristics for MICT and HIIT groups.**

<b>Baseline characteristics</b>	<b>MICT (n=15)</b>	<b>HIIT (n=16)</b>
Gender (male/female)	11/4	11/5
Age (years)	59.5 ± 12	59 ± 13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5	25 ± 5
Waist size (cm)	102 ± 9	93 ± 15
NYHA functional class (I/II/III)	6/7/2	8/7/1
LVEF %	36 ± 7	36 ± 8
NT pro BNP (ng/L)	1232 ± 1109	1725 ± 2526
<b>Risk factors</b>		
Hypertension	8 (53%)	4 (25%)
Type II diabetes/prediabetes	3/3 (40%)	1/0 (6%)
Smoking	13 (87%)	12 (75%)
Overweight/Obesity	5/6	2/2
<b>Heart Disease History</b>		
Etiology of heart failure (ischemic /dilation)	11/4	9/7
Previous MI	9 (60%)	7 (44%)
Previous CABG	3 (20%)	1 (6%)
Previous PCI	9 (60%)	8 (50%)
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	4 (27%)	1 (6%)
<b>Medications</b>		
Beta blockers	13 (87%)	15 (94%)
ACE inhibitors	10 (67%)	8 (50%)
Angiotensin receptor blockers (ARBs)	2 (13%)	0
Diuretics	11 (73%)	12 (75%)
ARNi	3 (20%)	1 (6%)

268 *ARNi : Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors ; ACE : angiotensin I-converting enzyme ; PCI :*  
 269 *Percutaneous Coronary Intervention ; CABG : Coronary Artery Bypass Graft Surgery. MI : myocardial*  
 270 *infarction.*

271

272

## 273 **Effects on HRV, HR, and Arrhythmias**

274 The change over time in HF power (n.u%) differs between MICT and HIIT group ( $p_{\Delta \text{ inter-group}}$   
 275  $= 0.003$ ). It remained unchanged in MICT (from  $23 \pm 12$  to  $22 \pm 11$ ), but increased in HIIT (from  
 276  $21 \pm 8$  to  $27 \pm 9$ ,  $p < 0.001$ ). Similarly, LF power (nu%) decreased only in HIIT (from 63 to 58 %,   
 277  $p = 0.039$ ) with a significant inter-group difference ( $p = 0.037$ ) (Tables 2 and 3). PNN50 and  
 278 RMSSD increased across groups with time ( $p = 0.026$  and  $p = 0.048$  respectively, table 2 and S8  
 279 repeated ANOVA analysis). Mean 24h HR was significantly lower in both groups after training

280 without inter-group difference (-3.6 bpm, p=0.047 and -2.5 bpm, p=0.027 for MICT and HIIT  
 281 respectively).  
 282 During the night time period, SDNN remained unchanged in both groups. Despite an increased  
 283 parasympathetic tone in HIIT, the premature ventricular contraction (PVC), 24h and night,  
 284 remained statistically unchanged irrespective of the group.

285 **Table 2: Time and Spectral domain parameters measured during night time.**

	MICT				HIIT				HIIT-MICT		
	pre	post	post-pre	p	pre	post	post-pre	p	$\Delta$	$p_{\Delta intergroup}$	[95% CI]
HR (bpm)	68.2 ± 10.7	64.6 ± 9.6	-3.6	0.047	66.0 ± 5.5	63.5 ± 5.9	-2.5	0.027	1.06	0.578	[-2.82 4.95]
PNN50 (%)	7.8 ± 8.7	11.9 ± 10.7	4.1	0.228	8.5 ± 10.8	14.0 ± 14.5	5.5	0.048	1.40	0.733	[-6.96 9.77]
RMSSD (ms)	32.4 ± 20.3	46.5 ± 31.7	9.9	0.179	40.3 ± 39.6	49.2 ± 31.7	8.9	0.123	-5.25	0.641	[-28.1 17.6]
SDNN	86.8 ± 37.0	96.3 ± 37.4	9.6	0.302	100.9 ± 46.2	112.3 ± 42.6	11.4	0.081	1.83	0.865	[-20.0 23.7]
Total power (ms <sup>2</sup> )	2753 ± 2259	3869 ± 4083	1115	0.197	5013 ± 6405	5103 ± 5570	90	0.855	-1025	0.283	[-2947 895]
VLF (ms <sup>2</sup> )	1847 ± 1429	2484 ± 2530	637	0.178	2758 ± 2507	2942 ± 2282	183	0.537	454	0.396	[-1533 625]
LF (ms <sup>2</sup> )	517 ± 526	1022 ± 1452	505	0.122	1532 ± 3139	1432 ± 2665	-99	0.539	-605	0.084	[-1297 87]
LFnu%	56.5 ± 13.5	61.3 ± 17.3	4.9	0.227	63.3 ± 13.6	58.3 ± 13.9	-4.9	0.039	9.80	0.037	[-19.0 0.6]
HF (ms <sup>2</sup> )	189 ± 240	231 ± 236	42	0.594	485 ± 997	563 ± 826	78	0.400	36.0	0.763	[-207 280]
HFnu%	23.1 ± 11.9	21.9 ± 10.6	-1.3	0.444	21.2 ± 7.8	26.4 ± 9.1	5.3	<0.001	6.5	0.003	[2.46 10.63]
LF/HF	3.0 ± 1.4	3.8 ± 2.5	0.8	0.097	3.8 ± 2.8	2.6 ± 1.4	-1.2	0.021	-2.05	0.004	[-3.42 -0.7]

286  $\Delta = [(post-pre)_{HIIT}] - [(post-pre)_{MICT}]$ . PNN50: measure of the number of adjacent NN intervals which differ by more than 50 ms. RMSSD: root-mean square differences of  
 287 successive R-R intervals. SDNN: standard deviation of normal to normal R-R intervals. VLF: Very Low Frequency is a band of power spectrum range between 0.0033 and 0.04  
 288 Hz. LF: Low Frequency is a band of power spectrum range between 0.04 and 0.15 Hz. HF: High Frequency is a band of power spectrum range between 0.15 and 0.4 Hz.

291 **Table 3: Premature Ventricular Contraction n/24h**

Premature Ventricular Contraction	MICT				HIIT				HIIT-MICT		
	pre	post	post-pre	p	pre	post	post-pre	p	$\Delta$	$p_{\Delta intergroup}$	[95% CI]
Isolated (n/24h)	548 ± 920	517 ± 910	-31	0.474	850 ± 1620	691 ± 1273	-159	0.584	-128	0.669	[-735 479]
Doublet (n/24h)	118 ± 330	81 ± 216	-37	0.242	25 ± 64	9 ± 14	-15	0.376	22	0.525	[-48 92]
Salvos (n/24h)	106 ± 326	26 ± 69	-80	0.266	1 ± 2	1 ± 2	-0.3	0.464	80	0.239	[-56 216]
Total (n/24h)	1165 ± 2676	776 ± 1576	-389	0.263	903 ± 1706	665 ± 1116	-238	0.468	151	0.746	[-794 1096]
Bigeminy (n/24h)	378 ± 1091	284 ± 217	-93	0.507	1755 ± 5079	813 ± 2985	-942	0.179	-848	0.237	[-2286 589]
Trigeminy (n/24h)	217 ± 634	242 ± 600	25	0.763	603 ± 1719	292 ± 889	-311	0.476	-336	0.457	[-1250 577]

292  $\Delta = [(post-pre)_{HIIT}] - [(post-pre)_{MICT}]$ .

293 **Effects on CPET and echocardiography**

294 Changes in  $\dot{V}O_2$  peak ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) were significantly greater in both groups but were larger  
295 in HIIT when compared to MICT. Even if the  $\dot{V}O_2$  was expressed in  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  or in % predicted  
296 (+21% vs +5% respectively in HIIT and MICT with  $p_{\Delta \text{inter-group}} = 0.009$ ). HR reserve had risen  
297 only in HIIT (+16 bpm  $p=0.007$ ) with greater HR max (+8 bpm  $p=0.011$ ) and lesser resting HR.  
298 Vagal rebound after CPET measured during passive recovery by HR recovery (HRR) at 1, 2  
299 and 3 minutes are significantly and exclusively higher in the HIIT group without inter-group  
300 differences (Tables 4).



301 **Table 4: Cardiopulmonary exercise test**

Rest	MICT				HIIT				HIIT-MICT			
	pre	post	post-pre	<i>p</i>	pre	post	post-pre	<i>p</i>	$\Delta$	<i>p</i> $\Delta$ intergroup	[95%CI]	
Weight (kg)	81.5 ± 19.3	81.0 ± 18.9	-0.5	0.139	71.8 ± 13.2	71.5 ± 12.9	-0.3	0.297	0.2	0.639	[-0.7 1.1]	
SAP (mmHg)	112.1 ± 15.0	112.3 ± 10.9	0.2	0.934	112.9 ± 14.7	110.5 ± 11.2	-2.4	0.321	-2.6	0.442	[-9.4 4.2]	
DAP (mmHg)	67.9 ± 9.5	62.8 ± 6.3	-5.1	0.129	63.1 ± 8.0	64.0 ± 7.9	0.9	0.679	5.9	0.125	[-1.7 13.6]	
HRrest (bpm)	63.1 ± 7.5	60.8 ± 7.3	-2.3	0.149	61.5 ± 9.3	57.2 ± 8.0	-4.2	0.015	-1.9	0.393	[-6.3 2.5]	
<b>Exercise</b>												
HRmax (bpm)	125.7 ± 22.9	125.9 ± 25.8	0.2	0.949	117.5 ± 18.3	125.1 ± 18.5	7.5	0.011	7.3	0.079	[-0.9 15.6]	
$\dot{V}O_2$ peak (ml.min <sup>-1</sup> )	1244 ± 547	1302 ± 598	57.0	0.045	1243 ± 440	1459 ± 521	215	<0.001	158	0.010	[41 276]	
$\dot{V}O_2$ peak (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	15.0 ± 4.6	15.7 ± 5.1	0.8	0.037	17.2 ± 4.5	20.2 ± 5.8	3.0	<0.001	2.3	0.009	[-0.6 3.9]	
$\dot{V}O_2$ peak (% predicted)	57.0 ± 15.6	59.3 ± 16.1	4.8	0.140	58.1 ± 13.1	68.1 ± 17.6	17.8	<0.001	12.9	0.021	[-2.1 23.9]	
RER	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.0	0.965	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.0	0.696	0.0	0.755	[-0.07 0.09]	
PPO (watts)	99.0 ± 40.8	111.8 ± 43.1	12.8	<0.001	93.7 ± 29.5	116.0 ± 39.4	22.3	<0.001	9.5	0.074	[-1 20]	
SAPmax (mmHg)	153.0 ± 23.8	148.2 ± 24.5	-4.8	0.367	148.4 ± 24.0	153.9 ± 23.2	5.3	0.327	10.1	0.179	[-4.9 25.2]	
$\dot{V}O_2/FC$ (ml.beat <sup>-1</sup> )	10.0 ± 4.2	10.5 ± 4.4	0.5	0.033	10.5 ± 3.1	11.8 ± 3.5	1.3	0.005	0.8	0.104	[-0.2 1.7]	
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	40.1 ± 8.6	37.4 ± 7.2	-1.7	0.285	34.1 ± 6.8	34.7 ± 6.5	0.6	0.542	2.3	0.214	[-1.4 6.0]	
VT <sub>1</sub> (ml.min <sup>-1</sup> )	658 ± 282	770 ± 341	111	<0.001	669 ± 232	845 ± 250	175	<0.001	64	0.121	[-18 145]	
VT <sub>1</sub> (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	8.0 ± 2.4	9.3 ± 2.9	1.3	<0.001	9.3 ± 2.5	11.8 ± 3.0	2.5	<0.001	1.2	0.043	[0.03 2.3]	
$\dot{V}O_2/W$ (ml.min <sup>-1</sup> .W <sup>-1</sup> )	10.1 ± 2.4	9.0 ± 2.3	-1.1	<0.01	10.2 ± 1.8	9.6 ± 1.5	-0.8	0.200	-1.7	0.450	[2.4 0.5]	
Peak Circulatory Power (mmHg.ml <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	2268 ± 694	2343 ± 837	75.3	0.418	2533 ± 732	3116 ± 1092	584	0.005	508	0.015	[106 910]	
HR Reserve (bpm)	62.6 ± 21.5	65.1 ± 24.8	2.5	0.462	56.1 ± 22.8	71.7 ± 26.8	15.6	0.007	13.1	0.038	[0.8 25.4]	
<b>Passive Recovery</b>												
t 1/2 $\dot{V}O_2$ (s.)	118.6 ± 28.4	125.7 ± 26.7	7.1	0.230	103.9 ± 22.5	105.7 ± 28.1	1.8	0.859	5.3	0.431	[-27.1 11.9]	
Heart Rate Recovery 1min	-20.9 ± 9.1	-22.9 ± 8.8	2.1	0.349	-18.1 ± 10.5	-21.7 ± 9.3	3.6	0.018	1.6	0.522	[-3.5 6.7]	
Heart Rate Recovery 2min	-34.5 ± 11.6	-37.9 ± 14.2	3.4	0.186	-28.5 ± 12.4	-34.3 ± 13.8	5.7	0.003	2.3	0.430	[-3.6 8.3]	
Heart Rate Recovery 3min	-41.7 ± 13.3	-43.5 ± 15.6	1.7	0.515	-33.5 ± 13.3	-39.5 ± 14.4	5.9	0.002	4.2	0.180	[-2.1 10.5]	

302  $\Delta = \{[post-pre]_{HIIT}\} - \{[post-pre]_{MICT}\}$ . SAP: systolic arterial pressure. DAP: diastolic arterial pressure. HR: heart rate. RER: respiratory exchange ratio. PPO: peak power output.  
 303 VT<sub>1</sub>: first ventilatory threshold.

304 The only change on echocardiography parameters was observed in HIIT group with a decreased  
305 in end-systolic volume (from 122 to 110 ml.  $p=0.047$ ) and a slight increase in LVEF (from 36.2  
306 to 39.5 %.  $P=0.034$ ); however  $p_{\Delta \text{ inter-group}}$  was not significant (table 5).

307 Table 5: Echocardiography

	MICT				HIIT				HIIT-MICT		
	pre	post	post-pre	p	pre	post	post-pre	p	Δ	<i>P</i> <sub>Δ inter group</sub>	[95% CI]
<b>systolic left ventricular function</b>											
LVED (mm)	62.7 ± 9	63.8 ± 10.1	1.1	0.087	62.2 ± 8.7	61.6 ± 7.8	-0.6	0.667	-1.2	0.379	[-3.9 1.5]
LVES (mm)	51.1 ± 9.4	51.3 ± 9.7	0.2	0.958	51.5 ± 10.3	49.5 ± 10	-2	0.448	-1.2	0.536	[-5.3 2.8]
LV Septal Thickness (mm)	10.4 ± 1.8	9.8 ± 1.7	-0.6	0.099	10.6 ± 2	9.9 ± 2.6	-0.7	0.910	0.7	0.401	[-1.1 2.5]
LV posterior wall thickness(mm)	9.6 ± 2.9	9.3 ± 2.4	-0.3	0.926	9.9 ± 2	9.2 ± 1.6	-0.7	0.782	0.1	0.947	[-2.5 2.3]
LVED volume (ml)	171.3 ± 85.6	161.1 ± 79.6	-10.2	0.713	160.7 ± 76.5	161.2 ± 60.7	0.5	0.354	9.7	0.895	[39.4 34.7]
LVES volume (ml)	119 ± 74.6	106.9 ± 66.5	-12.1	0.324	121.7 ± 54.8	109.8 ± 25.3	-11.9	0.047	0.3	0.888	[-27.3 23.8]
LVEF %	35.6 ± 7.4	36.9 ± 8	1.2	0.513	36.2 ± 7.4	39.5 ± 8.5	3.2	0.034	2.0	0.355	[-2.3 6.2]
LV Mass (g/m <sup>2</sup> )	131.4 ± 31	128.6 ± 31.2	-2.8	0.448	141.5 ± 35.7	130.1 ± 25.7	-11.4	0.818	1.8	0.853	[-18.9 22.6]
Left atrial size (cm <sup>2</sup> )	22 ± 5	22.4 ± 6.1	0.4	0.278	24.3 ± 8.2	24.1 ± 6.8	-0.2	0.928	0.6	0.738	[-3.1 4.2]
<b>diastolic left ventricular function</b>											
A	77.1 ± 17.9	72.7 ± 18.5	-4.4	0.267	78.9 ± 44.9	89.4 ± 32.5	10.5	0.872	6.7	0.406	[-10.1 23.5]
E/A	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0	0.798	1 ± 0.6	0.8 ± 0.3	-0.2	0.238	0.1	0.659	[0.25 0.38]
E (cm/s)	72.7 ± 20.8	65.7 ± 22.4	-7	0.649	72.6 ± 27.4	65.8 ± 30.3	-6.8	0.624	-11	0.905	[-20.1 17.9]
E/Ea	11.3 ± 4.8	10.3 ± 4.3	-1	0.423	11.2 ± 4.9	9.2 ± 2.7	-2	0.348	-0.5	0.775	[-4.1 3.1]
<b>systolic right ventricular function</b>											
shortening fraction	32.2 ± 16.5	32.2 ± 13.6	0	0.997	31.2 ± 17.8	32.9 ± 15.8	1.7	0.851	0.6	0.903	[-8.8 9.9]
TAPSE (mm)	19 ± 5	20.3 ± 4.2	1.3	0.231	18.4 ± 6.9	20.7 ± 5.3	2.3	0.078	2.5	0.274	[-2.1 7.1]
S' (cm/s)	11.9 ± 2.9	11.5 ± 4.2	-0.4	0.816	11.6 ± 2.8	11.6 ± 2.1	0	0.732	0.5	0.692	[-2.1 3.1]

308  $\Delta = [(post-pre)_{HIIT}] - [(post-pre)_{MICT}]$ . LVED: left ventricular end diastolic. LVES: left ventricular end systolic. LVEF: left ventricular ejection fraction. E/A = mitral  
 309 early diastolic velocity/atrial diastolic velocity ratio; E/Ea: diastolic velocity/ transmitral E-wave. RV: right ventricular. TAPSE: tricuspid annular plane systolic  
 310 excursion. S': right systolic velocity.

311

## 312 **Effects on endothelial function, catecholamine and NT-pro-BNP**

313 Reactive Hyperemia Index was not modified whatever the group. Only patients with baseline  
314 value under the median ( $\text{LnRHI} < 0.68$ ;  $n=14$ ) increased their LnRHI (from 0.49 to 0.66.  
315  $p<0.01$ ) without inter-group difference. No change in norepinephrine, epinephrine and NT-pro-  
316 BNP plasma levels were observed (S7 Table. Biomarkers measurements).

## 317 **Associations between parameters**

318 Despite significant improvements in cardiorespiratory fitness or HFnu%, no relationships were  
319 found between changes in  $\dot{V}O_2$  peak and HFnu% or RMSSD, neither between changes in  
320 HFnu% and arrhythmias.

## 321 **Discussion**

322 Whilst the majority of exercise program studies last approximately 8 to 12 weeks [16,17], we  
323 made the choice to evaluate the efficacy of a short and intense supervised program of 3.5 weeks  
324 which is commonly used in France during a phase II cardiac rehabilitation. We previously  
325 demonstrated that a single session of HIIT improves autonomic profile of CHF patients, leading  
326 to significant reductions of HR and arrhythmic events in a 24-h post training period [8]. This  
327 putative acute cardioprotective effects of HIIT needed confirmation in chronic setting and  
328 compared with MICT in a larger study. To our knowledge, the current study is the first to  
329 compare the effects of an optimized HIIT using passive recovery with MICT on cardiac  
330 sympathovagal balance during a phase II cardiac rehabilitation program in CHF.

## 331 **ANS modulation**

332 In this randomized study, we have demonstrated that HIIT is beneficial for its increase in  
333 parasympathetic tone (21.2 % to 26.4 % in the HFnu%). This finding is consistent with a  
334 previous study from our group [8]. Classically, HF oscillations depend on alternate withdrawal

335 and activation of the parasympathetic pathway over very short periods of less than 10 s. Vagal  
336 tone has been shown to protect against ventricular fibrillation and sudden death [3] and HF  
337 power was a significant predictor of sudden death [18]. The only study comparing HIIT to  
338 MICT in CHF on  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  and HRV revealed no significant differences in changes in  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$   
339 between the two groups and no changes (whatever the group) on LF/HF ratio or SDNN index  
340 after 12 weeks of training or after 24 weeks [19]. Nevertheless, markers of vagal tone as  
341 HFnu%, RMSSD, or HR recovery was not reported. This pragmatic study was not designed for  
342 HRV assessment between the two exercise training programs. The main objective was to assess  
343 feasibility and tolerance of an outpatient rehabilitation program with low-volume HIIT.  
344 Furthermore, the HIIT protocol used differs from ours and includes an active recovery with a  
345 work:recovery ratio of 1:2. The total number of CHF patients analysed is also limited (n=17).  
346 Several studies revealed HF increment and LF/HF reduction in CHF after resistance exercise  
347 training [20] or MICT training [4,21-23]. Nevertheless, the duration of these trials (between 8  
348 and 24 weeks) is at least 2-7 times longer than in our study without the HIIT training mode,  
349 which makes comparison of the results difficult. It has been proposed that regular exercise  
350 training improves cardiovascular ANS by reducing concentration in angiotensin II, nitric oxide  
351 (NO) and catecholamine, both in the peripheral and in central levels [24-26]. Baroreflex  
352 function is also improved with exercise training in CHF patients [27] and contributes to enhance  
353 sympathovagal balance and rhythmic profile [28]. In our study, the simultaneous significant  
354 evolution of HF (+26.2%) and LF/HF ratio (- 36%) in HIIT suggested improvement in vagal  
355 modulation of heart rate. Nevertheless, others markers of vagal tone do not match significant  
356 inter-group difference (rMSSD, pNN50, HF ms<sup>2</sup>, resting HR), which leads us to be cautious  
357 about our interpretation.

358

359

## 360 **Heart Rate and Arrhythmias**

361 High resting HR affects ischemic episodes that may trigger arrhythmias. In our study, resting  
362 heart rate measured during the 24h period was significantly reduced in both groups, without  
363 intergroup differences. Furthermore, HRR after a CPET is considered as an indicator of vagal  
364 tone and also a strong prognostic factor of cardiovascular events and death in healthy people  
365 and CHF patients [29]. In our study, HRR at 1. 2. 3 minutes was significantly improved after  
366 HIIT but, without any difference between the groups, it does not allow us to conclude to a  
367 superior effect of HIIT on HRR. We hypothesized that HFnu% and baroreflex sensitivity are  
368 the major trigger for HR reduction at rest and HR recovery after CPET in this patient population  
369 [30]. Nevertheless, unlike our first study [8], we did not note any significant reduction in total  
370 PVC/24h whatever the group. This could be explained by the large inter-individual responses  
371 in a small sample. However, it is interesting to note that in the HIIT group, arrhythmias are not  
372 made worse, in line with the study of Rognmo et al. [31] who analysed the risk of cardiovascular  
373 events during HIIT and MICT among 4 846 patients with coronary heart disease and 175 820  
374 exercise training hours. Results indicate that the risk of a cardiovascular event is low after both  
375 HIIT and MICT in a cardiovascular rehabilitation setting.

## 376 **Cardiac function**

377 HIIT, but not MICT, was able to significantly increase LVEF (+9 %) and to reduce end systolic  
378 volume (without inter-group difference  $p=0.355$ ). LVEF improvement was less than in the  
379 study by Wisloff et al. over 12 weeks (+35%) [32]. That means that the ratio LVEF  
380 improvement/weeks of training is promising with HIIT mode and would be tested during a  
381 longer study. We alleged that HIIT leads to both increased contractility and afterload, resulting  
382 in a decrease in LVESV. End-systolic volume is an indicator of remodelling after myocardial  
383 necrosis and the association of resting LVES volume, LVEF to mortality and incident in heart  
384 failure is known [33].

## 385 **Cardiorespiratory fitness**

386  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  is one of the most powerful and independent predictors of cardiac mortality. Different  
387 types of exercise training programs have been explored to improve cardiorespiratory fitness,  
388 with a recent focus on HIIT. Despite encouraging results with HIIT, results are inconsistent to  
389 discriminate HIIT versus MICT [19,34,35]. Our results confirm those from meta-analysis for  
390  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  improvement [17,36]. With only 20 sessions, our HIIT training mode was efficient in  
391 increasing the  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  by 21% versus 5% for MICT. In CHF, it has been shown that there is an  
392 inverse correlation between exercise capacity and sympathetic tone measured by  
393 microneurography [37]. Also, it is interesting to note that in healthy sedentary people and in  
394 athletes, change in  $\dot{V}O_{2\text{ max}}$  was associated with higher parasympathetic tone [38,39].  
395 Unfortunately, although we found greater improvements in  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  and HFnu% in HIIT, no  
396 correlation was observed on the changes in these values.

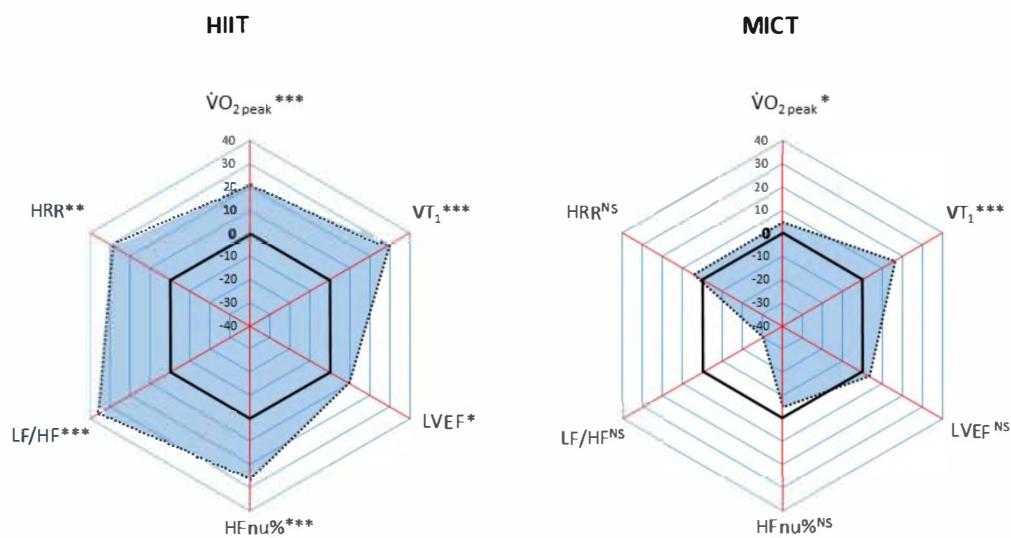
397 Nevertheless, we point out the proportion of non-responders to the exercise training in the  
398 MICT group, which was about 50%. This individual consideration on oxygen transport at peak  
399 exercise may be influential in disease prognosis and indicates that for short RP, HIIT mode  
400 should be encouraged.

401 Moreover, in cardiac patients we can schematically oppose longer HIIT to shorter HIIT. The  
402 first one, similar to the « Norwegian » model is frequently applied in scientific studies [32,35].  
403 At the same time, we can oppose the model with shorter peak intervals < 1min [10,12,40,41].  
404 Longer intervals such as the 4 x 4 min model could be problematic since patients can hardly  
405 sustain 4 min intervals at high intensities. In the recent SMARTEX-HF study, 51% of patients  
406 exercised below prescribed target during supervised HIIT suggesting that 4 minutes at 90-95%  
407 of maximal heart rate appeared difficult to achieve. 4x4 min HIIT may be highly demanding,  
408 more so in patients with CHF. There is a need for more research into the role of short and long  
409 HIIT on health outcomes in CHF.

410 All together, we demonstrated that HIIT leads to better and earlier results compared to MICT  
 411 on the main variables index predicting sudden cardiac death ( $\dot{V}O_{2peak}$ , HR Reserve, vagal tone.  
 412 LVEF) (Fig 2). HIIT training with passive recovery may play an important role as a « *vagal*  
 413 *training stimulation* » each 30 seconds and, as such, it should be studied in larger and longer  
 414 clinical trials. It cannot be ignored that benefits on ANS associated with HIIT are intensity  
 415 and/or range dependent (difference between  $P_{peak}$  and  $P_{recovery}$ ).

416

417 **Fig 2. Improvements after HIIT or MICT in main values.**



418

419 \*difference between post and pre value with  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ . NS: non-  
 420 significant. HRR: heart rate reserve.  $VT_1$ : first ventilatory threshold. LVEF: left ventricular  
 421 ejection fraction. HFnu%: high frequency power in normalised units. LF/HF: low-  
 422 frequency/high-frequency ratio. The black bold line indicates the baseline values "0". Please,  
 423 note that for visual consistency, a decrease of the LF/HF ratio is illustrated in the figure by a  
 424 +36 % improvement for HIIT ( $p < 0.001$ ). Conversely, an increase of this ratio in MICT is  
 425 illustrated by a -30 % decrease (ns).

426



427 **Limits of our study**

428 Several limitations of this study need to be outlined. The small sample size allowed us to  
429 highlight a greater effect of HIIT on HFnu% but not on other parasympathetic markers.  
430 Moreover, no correlation was found between the improvement of cardiorespiratory fitness,  
431 HRV index and arrhythmias. The beneficial effects observed with HIIT in CHF patients needs  
432 to be confirmed through a larger and a multicenter clinical trial and for a longer follow-up.  
433 Whilst the functional benefits of a short RP are very encouraging, it is unfortunate that we do  
434 not have the necessary hindsight to know its effectiveness in maintaining the benefits on middle  
435 to long-term. The effects of HIIT on ANS outcomes measured with HRV could have been  
436 characterized more extensively using extensive biological assessment or muscle sympathetic  
437 nerve activity, or baroreflex sensitivity. Furthermore, a short training period is probably  
438 insufficient when compared to a longer training period (12 weeks) to induce changes in plasma  
439 catecholamine [25]. It would also be of interest to measure renin–angiotensin system activity  
440 or NO bioavailability. The main limitation of our study concerns type II diabetic and prediabetic  
441 patients in MICT group (n = 6) compared to HIIT group (n = 1) (p =0.037). In fact, it is well-  
442 known that chronic hyperglycemia limits the improvement of  $\dot{V}O_{2\ peak}$  and the changes in ANS  
443 activity after rehabilitation making our results debatable. However, in our study, mean HbA1C  
444 was rather low in diabetic/prediabetic patients ( $6.8 \pm 1.1\%$ ). Furthermore, 3 patients from the  
445 MICT group did not receive pharmacological treatment but only lifestyle advice. Finally, post-  
446 hoc analysis excluding these 7 diabetic/prediabetic patients confirmed our first findings  
447 concerning HFnu% for MICT (from  $18 \pm 4$  to  $16.5 \pm 7$  %,  $p=0.397$ ) and HIIT (from  $20.2 \pm 7$  to  
448  $25.4 \pm 8$  %,  $p=0.001$ ) with  $p_{\Delta\ inter-group} = 0.004$ .

449

450

## 451 **Conclusion**

452 The beneficial effects of HIIT are still a matter of debate especially with the publication of  
453 recent literature [35]. Our results highlight the positive benefits/risk ratio associated with HIIT  
454 in CHF patients and suggest that short and intensive HIIT using passive recovery presents  
455 cardioprotective effects by increasing vagal modulation and cardiorespiratory fitness. Further  
456 studies should clarify whether HIIT interventions are effective over a long-term period for  
457 restoring ANS in CHF patients.

## 458 **Acknowledgements**

459 The authors are grateful to Dr. Adrian Fianu (PhD, Clinical Investigation Center of La Réunion,  
460 CIC-1410) for biostatistical analysis consultancy services. The authors are grateful to Natalie  
461 Delannoy for English proofreading and to the Adapted Physical Education Teachers and the  
462 Physiotherapists from the Clinique de Saint Orens and the Toulouse University Hospital for  
463 their technical help (Rodolphe Carne, Emilie Auray, Julia Satge, Anne Boned, Giovanni Paglia,  
464 Richard Granger).

465 This manuscript describes original work and is not under consideration by any other journal  
466 and has not been published elsewhere. The results of the study are presented clearly, honestly,  
467 and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation. The results of the  
468 present study do not constitute endorsement by ACSM. All authors approved the manuscript  
469 and this submission. The authors have no conflicts of interests to disclose.

## 470 **Authors Contributions**

471 Conceived and designed the experiments: FB TG ML JMS. Performed the experiments: FB  
472 LR LS MB JLG HK. Analyzed the data: FB FF ML TG. Wrote the paper: FB TG ML CG  
473 JMS AP.

## 474 **Conflict of Interest**

475 The authors have declared that no competing interests exist.

## 476 **Funding**

477 This research did not receive any specific grant from funding agencies.

## 478 **References**

- 479 1. Floras JS, Ponikowski P (2015) The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with  
480 reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 36: 1974-1982.
- 481 2. Coumel P (1987) The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-  
482 invasive electrophysiology. *Eur Heart J* 8: 92-99.
- 483 3. Vaseghi M, Shivkumar K (2008) The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death.  
484 *Prog Cardiovasc Dis* 50: 404-419.
- 485 4. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL (2010) Improvements in heart rate  
486 variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 26: 303-312.
- 487 5. Coumel P (1993) Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc*  
488 *Electrophysiol* 4: 338-355.
- 489 6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the  
490 diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis  
491 and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology  
492 (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the  
493 ESC. *Eur Heart J* 37: 2129-2200.
- 494 7. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, et al. (2017) Exercise training-induced  
495 modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil*  
496 *Med* 60: 27-35.
- 497 8. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, et al. (2013) High-intensity interval  
498 exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci*  
499 *Sports Exerc* 45: 1861-1867.
- 500 9. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, et al. (2012) High-intensity interval training  
501 in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 42: 587-605.
- 502 10. Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, et al. (2012) High-intensity interval exercise  
503 in chronic heart failure: protocol optimization. *J Card Fail* 18: 126-133.
- 504 11. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, et al. (2011) Exercise training in heart  
505 failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and  
506 the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*  
507 13: 347-357.
- 508 12. Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, et al. (2013) Acute responses to  
509 intermittent and continuous exercise in heart failure patients. *Can J Cardiol* 29: 466-471.
- 510 13. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical  
511 use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of  
512 Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065.
- 513 14. Task Force of ESC & NASPE (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological  
514 interpretation, and clinical use. Task Force of the European Soci-ety of Cardiology and the  
515 North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17: 354–381.

- 516 15. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, et al. (2010) Assessment of endothelial  
517 function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse  
518 events. *Eur Heart J* 31: 1142-1148.
- 519 16. Xie B, Yan X, Cai X, Li J (2017) Effects of High-Intensity Interval Training on Aerobic Capacity in  
520 Cardiac Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017: 5420840.
- 521 17. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, et al. (2007) A meta-analysis of the  
522 effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit  
523 depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 49: 2329-2336.
- 524 18. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, et al. (2005)  
525 Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate  
526 variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated  
527 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 96: 427-431.
- 528 19. Koufaki P, Mercer TH, George KP, Nolan J (2014) Low-volume high-intensity interval training vs  
529 continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised  
530 clinical trial of feasibility and effectiveness. *J Rehabil Med* 46: 348-356.
- 531 20. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, et al. (2004) Moderate-intensity  
532 resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength,  
533 endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail* 10: 21-30.
- 534 21. Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Piskorski J, Guzik P (2012) Exercise training slows down heart rate  
535 and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure. *J*  
536 *Electrocardiol* 45: 214-219.
- 537 22. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H (1995) Reversal of autonomic derangements by  
538 physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 16:  
539 490-495.
- 540 23. Piotrowicz E, Baranowski R, Piotrowska M, Zielinski T, Piotrowicz R (2009) Variable effects of  
541 physical training of heart rate variability, heart rate recovery, and heart rate turbulence in  
542 chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 32 Suppl 1: S113-115.
- 543 24. Kiilavuori K, Naveri H, Leinonen H, Harkonen M (1999) The effect of physical training on hormonal  
544 status and exertional hormonal response in patients with chronic congestive heart failure.  
545 *Eur Heart J* 20: 456-464.
- 546 25. Rengo G, Pagano G, Parisi V, Femminella GD, de Lucia C, et al. (2014) Changes of plasma  
547 norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training  
548 predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 171: 384-389.
- 549 26. Haack KK, Zucker IH (2015) Central mechanisms for exercise training-induced reduction in  
550 sympatho-excitation in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 188: 44-50.
- 551 27. Pietila M, Malminiemi K, Vesalainen R, Jartti T, Teras M, et al. (2002) Exercise training in chronic  
552 heart failure: beneficial effects on cardiac (11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous  
553 control, and ventricular repolarization. *J Nucl Med* 43: 773-779.
- 554 28. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Sposato B, Massaro M, et al. (2013) Dose-response relationship of  
555 baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in  
556 patients with heart failure. *Int J Cardiol* 166: 334-339.
- 557 29. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, et al. (2010) The prognostic value of the  
558 heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of  
559 beta-blockade. *Int J Cardiol* 138: 166-173.
- 560 30. Duarte A, Soares PP, Pescatello L, Farinatti P (2015) Aerobic training improves vagal reactivation  
561 regardless of resting vagal control. *Med Sci Sports Exerc* 47: 1159-1167.
- 562 31. Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Molstad P, et al. (2012) Cardiovascular risk of high-  
563 versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation*  
564 126: 1436-1440.
- 565 32. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, et al. (2007) Superior cardiovascular  
566 effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure  
567 patients: a randomized study. *Circulation* 115: 3086-3094.

- 568 33. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, et al. (2003) The association of left ventricular  
569 ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am*  
570 *Coll Cardiol* 42: 736-742.
- 571 34. Benda NM, Seeger JP, Stevens GG, Hijmans-Kersten BT, van Dijk AP, et al. (2015) Effects of High-  
572 Intensity Interval Training versus Continuous Training on Physical Fitness, Cardiovascular  
573 Function and Quality of Life in Heart Failure Patients. *PLoS One* 10: e0141256.
- 574 35. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, et al. (2017) High-Intensity Interval Training  
575 in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 135: 839-849.
- 576 36. Gayda M, Ribeiro PA, Juneau M, Nigam A (2016) Comparison of Different Forms of Exercise  
577 Training in Patients With Cardiac Disease: Where Does High-Intensity Interval Training Fit?  
578 *Can J Cardiol* 32: 485-494.
- 579 37. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS (1999) Resting muscle sympathetic nerve activity and  
580 peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J* 20: 880-887.
- 581 38. Hautala AJ, Makikallio TH, Kiviniemi A, Laukkanen RT, Nissila S, et al. (2003) Cardiovascular  
582 autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary  
583 subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H1747-1752.
- 584 39. Stanley J, Peake JM, Buchheit M (2013) Cardiac parasympathetic reactivation following exercise:  
585 implications for training prescription. *Sports Med* 43: 1259-1277.
- 586 40. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, et al. (2010) Optimization of high intensity  
587 interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol* 108: 733-740.
- 588 41. Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, et al. (2011) Acute Responses to High-  
589 Intensity Intermittent Exercise in CHD Patients. *Med Sci Sports Exerc* 43: 211-217.

## 590 **Supporting information**

591 **S1 File. CONSORT Checklist**

592 **S2 File. Full protocol in french V1.0**

593 **S3 File. Full protocol in french V1.1**

594 **S4 File. Full protocol in english V1.0**

595 **S5 File. Full protocol in english V1.1**

596 **S6 File. Research Ethics Committee approval**

597 **S7 Table. Biomarkers measurements**

598 **S8 Table. Repeated ANOVA analysis**

599 **S9 Table. Database**

**S7\_Table. Biomarkers measurements**

	MICE			HIIT		
	pre	post	<i>p</i>	pre	post	<i>p</i>
NTproBNP (ng/L)	1232 ± 1109	1358 ± 1850	0.63	1725 ± 2526	1554 ± 2452	0.32
Norepinephrine (mg)	654 ± 360	743 ± 790	0.64	518 ± 313	646 ± 154	0.25

**S8\_Table. Repeated measures ANOVA on main outcomes.**

	MICT		HIIT		Repeated-measures ANOVA		
	pre	post	pre	post	<i>t</i>	<i>g</i>	<i>t x g</i>
HR (bpm)	68.2 ± 10.7	64.6 ± 9.6	66.0 ± 5.5	63.5 ± 5.9	0.003	0.574	0.578
PNN50 (%)	7.8 ± 8.7	11.9 ± 10.7	8.5 ± 10.8	14.0 ± 14.5	0.026	0.714	0.733
RMSSD (ms)	32.4 ± 20.3	46.5 ± 31.7	40.3 ± 39.6	49.2 ± 31.7	0.048	0.618	0.641
SDNN	86.8 ± 37.0	96.3 ± 37.4	100.9 ± 46.2	112.3 ± 42.6	0.059	0.303	0.865
LFnu%	56.5 ± 13.5	61.3 ± 17.3	63.3 ± 13.6	58.3 ± 13.9	0.998	0.705	0.037
HFnu%	23.1 ± 11.9	21.9 ± 10.6	21.2 ± 7.8	26.4 ± 9.1	0.054	0.707	0.003
LF/HF	3.0 ± 1.4	3.8 ± 2.5	3.8 ± 2.8	2.6 ± 1.4	0.585	0.776	0.004
VO <sub>2</sub> peak (ml.min <sup>-1</sup> )	1245 ± 547	1302 ± 598	1243 ± 440	1459 ± 521	<0.001	0.688	0.010
VO <sub>2</sub> peak (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	15.0 ± 4.6	15.7 ± 5.1	17.2 ± 4.5	20.2 ± 5.8	<0.001	0.071	0.009
HR Reserve (bpm)	62.6 ± 21.5	65.1 ± 24.8	56.1 ± 22.8	71.7 ± 26.8	<0.01	0.960	0.038
LVEF %	35.6 ± 7.4	36.9 ± 8	36.2 ± 7.4	39.5 ± 8.5	0.045	0.557	0.355

Repeated-measures ANOVA P-values represent the main effects of time (*t*), *g* (group) and the interaction effect (time x group)

## Éléments de discussion sur la publication N°2 :

Dans la première étude publiée en 2013, l'équipe avait montré que l'exercice physique intermittent, court, intense et avec récupération passive, permettait dans les 24h qui suivent sa pratique, de modifier le profil du SNA cardiaque avec un tonus vagal majoré et une réduction des arythmies ventriculaires et supraventriculaires par rapport à l'absence d'exercice physique et par rapport à un exercice de type modéré continu [21]. Dans la présente étude, une période d'entraînement de 3 semaines en HIIT induit également un renforcement du tonus vagal (amélioration du HFn.u%, diminution du rapport LF/HF) mais nous ne retrouvons pas de changement sur le profil rythmique des patients. Le  $\dot{V}O_2$  pic, et la FEVG se retrouvent eux aussi améliorés.

À notre connaissance, une seule étude a comparé l'effet d'un entraînement en HIIT court vs MICT sur les paramètres de la VFC dans l'insuffisance cardiaque [226]. Dans cette étude, 17 patients au total (59 ans, NYHA I à III, FEVG  $38 \pm 7\%$ ) ont été randomisés soit dans un groupe MICT (40 minutes à 40-60% du  $\dot{V}O_{2pic}$ ), soit dans un groupe HIIT (2 blocs de 15 minutes, alternant entre 30 secondes à 50% de la puissance maximale mesurée lors d'un *steep ramp test* (+25W toutes les 10 secondes) et 1 minute de récupération active à environ 30W). Le réentraînement à l'effort a duré 6 mois à raison de 3 sessions par semaine. A 6 mois, l'évolution du pic de  $\dot{V}O_2$  est significative dans le groupe HIIT (17.7 vs 15.3 à baseline,  $p < 0.05$ ) ; alors que celle du groupe MICT ne l'est pas (18.9 vs 17.6 à baseline,  $p = ns$ ). Aucun changement n'est relevé sur les paramètres de la VFC (SDNN, LF/HF, Puissance totale). Les auteurs remettent en question la dépense énergétique qui est sans doute un peu faible (de 100 à 230 Kcal/session). D'autre part, ils précisent que pour les patients n'ayant pas participé pendant au moins 15 jours, ils compensaient en faisant plus d'exercice les semaines suivantes. Au final les résultats d'un groupe à l'autre sont donc peut être « dilués ». Aussi, il n'y a aucune indication sur la pause des holters, qui s'ils sont placés le lendemain des séances d'exercices sans 48 heures au moins de repos complet, peuvent amener à des résultats contradictoires (aucun changement ou regain du tonus sympathique).

Cette étude est la première à montrer chez l'insuffisant cardiaque systolique que la typologie de l'entraînement induit des modifications différentielles du SNA. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cet effet impliquent sans doute l'amélioration différentielle du baroréflexe induite par les variations répétées de la FC, de la pression artérielle au cours de l'exercice intermittent, alors que sur un exercice continu la pression artérielle connaît une élévation constante. Comme nous l'avons vu précédemment, au cours de l'exercice, la courbe du baroréflexe est décalée vers la droite, sans variation du gain, pour permettre une plus haute montée de pression artérielle au cours de l'effort. Lors de l'exercice intermittent, court, intense et avec récupération passive, la différence entre la Puissance pic (100%) et la Puissance de repos (0%) est telle que toutes les 30 secondes, nous avons sans doute une sollicitation des barorécepteurs permettant probablement une stimulation du SNP. En post-exercice, il est probable que cette « réactivation » vagale per effort soit impliquée dans les différences observées dans nos résultats sur la variabilité sinusale. D'ailleurs, une autre étude se proposant d'analyser le baroréflexe spontané par Finometer® pendant ce type d'exercice et en post-effort fait actuellement l'objet d'une demande de financement qui est en cours d'évaluation. Si nos hypothèses se confirment, ce type de réentraînement à l'effort pourrait être recommandé systématiquement dans l'ICC.

Au final, les résultats de cette étude nous rassurent dans l'utilisation de l'exercice intermittent à haute intensité dans l'insuffisance cardiaque chronique. Ces résultats positifs s'ajoutent à ceux concernant l'amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$ , et l'amélioration de la fonction systolique.

Néanmoins, nous tenons à souligner la proportion de patients qui n'améliorent pas leur  $\dot{V}O_{2\text{ pic}}$  à la suite du programme de rééducation. Ces patients dits « non-répondeurs » représentent 38% de l'effectif total. De plus, la moitié des patients du groupe MICE sont concernés. Dans la littérature, ces informations sont très (trop) peu documentées car noyées dans des indices moyennés et pourtant, il s'agit sans doute des patients les plus à risques [189] et ces « mauvais » résultats mériteraient une attention particulière. Dans notre étude, pour deux d'entre eux il s'agit très certainement en effet de



facteurs de mauvais pronostic (un a depuis été transplanté et un autre présentait également une chute du pouls d'oxygène en fin d'effort et des signes ischémiques en V5 et V6). Par contre, nous pensons que pour les autres, l'entraînement est mal calibré. Plusieurs pistes de réflexions doivent être menées notamment sur la durée minimale des séjours et leur contenu. Pour les ICC, 3 semaines étant trop court, les 20 séances recommandées pourraient être étalées sur au moins 6 semaines. L'entraînement condensé en 3 semaines avec 2h30 à 3h00 d'exercice par jour (du lundi au vendredi) est vraisemblablement excessif d'autant plus pour des sujets âgés, ICC, et sédentaires. Le principe de progressivité de l'entraînement n'est là pas respecté. Au final, les sujets ne progressent pas car fatigués. Des journées de repos (passif ou actif) devraient être intercalées entre les jours d'exercice pour faciliter les mécanismes de récupération. La gestion de l'équilibre effort-repos est nécessaire au principe de surcompensation.

Une des principales limites de notre étude est la proportion de patients diabétiques (type II) dans le groupe MICT (n=6) par rapport au groupe HIIT (n=1) ( $p=0.04$ ). Cependant l'HbA1c moyenne des patients DT2 reste relativement faible ( $6.8 \pm 1.1\%$ ) et 3 sujets du groupe MICT n'ont aucun traitement pharmacologique (pré-diabète) mais seulement des conseils hygiéno-diététiques. Finalement, les analyses post-hoc en sous-groupes excluant ces 7 patients diabétiques/pré-diabétiques, montrent étrangement que la présence ou non d'un diabète n'apporte aucun changement sur la balance végétative cardiaque et confirment nos premiers résultats concernant notre critère de jugement principal sur le contrôle vagal avec des valeurs de HFnu% passant de  $18.5 \pm 3.9$  à  $17.2 \pm 6.7\%$  pour le groupe MICT et de  $20.2 \pm 7.3$  à  $25.7 \pm 8.7\%$  pour le groupe HIIT ( $time \times group p < 0.001$ ).

Concernant le pic de  $\dot{V}O_2$ , une étude française a précédemment montré que le gain en  $\dot{V}O_2$  après un séjour en rééducation était moindre chez les patients cardiaques diabétiques par rapport au non-diabétiques (13 % vs. 30 % respectivement,  $p = 0.002$ ) [227]. De plus, l'étude montrait également une relation inverse entre le taux de glycémie mesuré à jeun et l'amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  ( $r = -0.40$ ,  $p=0.002$ ). Un peu plus tard, une autre étude française (DARE-study) retrouvait une amélioration plus

importante du pic de  $\dot{V}O_2$  chez les patients cardiaques diabétiques sous insulinothérapie « stricte » (contrôle glycémique à jeun < 1g/L et en postprandial <1.35 g/L) par rapport aux patients cardiaques diabétiques avec un contrôle glycémique « conventionnel » ( $+3.5 \pm 2.4$  vs.  $+1.7 \pm 2.4$  ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> respectivement;  $p = 0.014$ ). La proportion de « bon-répondeurs » (avec un pic de  $\dot{V}O_2 \geq 16$  %) en fin de rééducation était également plus élevée (66 % vs. 36 %,  $p=0.011$ ). Dans notre étude, à l'inclusion, le pic de  $\dot{V}O_2$  est similaire quel que soit le groupe : 53,4% et 58,4% des normes théoriques attendues ;  $p=0.38$  respectivement pour les patients « diabétiques » et « non-diabétiques ». Il augmente significativement à 68% pour le groupe « non-diabétique » ( $p<0.001$ ) alors qu'il n'évolue pas dans le groupe « diabétiques », stagnant à 54,4% ( $p=0.67$ ),  $p$  intergroupe  $p=0.04$ . Notons que le seul sujet diabétique randomisé dans le groupe HIIT améliore son pic de  $\dot{V}O_2$  de 8%. L'hyperglycémie chronique a donc un réel effet sur l'évolution des capacités physiques des patients insuffisants cardiaques et le réentraînement à l'effort dans cette sous-population doit être spécifié.

La deuxième limite que l'on peut apporter à ce travail est la sous-représentation des femmes ( $n=9$ , 29%), comme dans la plupart des études cliniques et en rééducation. Il faut souligner que d'une manière générale, la rééducation cardiaque est moins proposée aux femmes par rapport aux hommes (36% de moins environ d'après la méta-analyse de Samayoa et al. [228]). Des études cliniques ciblées sont nécessaires afin de déterminer si les effets du réentraînement à l'effort sur le remodelage, le SNA cardiaque, le pic de  $\dot{V}O_2$  sont les mêmes que chez l'homme. Chez l'athlète, il y aurait vraisemblablement des réponses différenciées à l'entraînement [229, 230].

Enfin, cette étude est courte (3.5 semaines) et ne renseigne aucunement sur le maintien d'une activité physique à long terme et de l'impact à plus long terme d'une pratique type HIIT qui reste à évaluer. Il faut rappeler que la littérature récente souligne que la moitié des patients devient à nouveau inactive quelques mois après seulement le séjour en rééducation et perd ainsi les bénéfices obtenus [20, 231-233]. Dans l'étude SMARTEX, les modestes différences observées à 3 mois (juste après l'intervention) ne sont pas maintenues à 1 an suggérant que la prescription de l'activité physique n'a pas été suivie.

Au-delà du contexte scientifique du projet, un suivi régulier sur l'activité physique (tous les 6 mois ?) devrait être proposé dans les SSR pour 1/ identifier les patients actifs et ceux sédentaires et donc à risque de récurrence, 2/ identifier des variables permettant de prédire quels seraient les patients les plus vulnérables.

### C. Perspectives de Recherche : optimisation des programmes de rééducation

#### a) Publication 3 : Proposal to use Heart Rate Variability to Individualize the workloads in Cardiac Rehabilitation

(Article en cours de finalisation)

Dans ce *short report*, nous discutons de l'intérêt d'utiliser les indices de la VFC pour optimiser le réentraînement à l'effort dans l'insuffisance cardiaque. Nos propositions restent conceptuelles et n'ont jamais été appliquées dans le champ de la rééducation cardiovasculaire.

Dans les années 90', chez l'athlète, plusieurs études mettent en lien la capacité cardiorespiratoire, la charge d'entraînement et la variabilité de la FC (cf. la revue de Stanley et al. *Sports Med* 2013 [234]). Il est alors proposé d'utiliser la VFC pour suivre les adaptations végétatives des athlètes en fonction de l'entraînement, permettant aux entraîneurs de dégager des index pronostiques de « bonne forme physique » ou au contraire de « surmenage » et ainsi d'individualiser les programmes d'exercices.

En rééducation cardiovasculaire, nous soulevons deux problématiques :

a/ les programmes d'exercices sont denses (parfois 6 jours /7) et bien souvent, les exercices sont les mêmes chaque jour avec des séances type MICE, et de temps en temps, des séances en fractionné suivant la sensibilité du rééducateur à cette forme de travail.

b/ nous avons discuté précédemment des patients dits « non-répondeurs » (non amélioration du pic de  $\dot{V}O_2$  après un séjour en rééducation), qui, peut-être, accuse une charge d'entraînement trop importante.

En se basant sur les travaux effectués chez le sportif, nous proposons d'utiliser les indices de la VFC pour prescrire plus objectivement, soit un exercice type MICE, soit HIIT soit une journée de repos suivant l'évolution de ces indicateurs (HFn.u% ; LF/HF ; RMSSD). Il semble que l'activité du système nerveux autonome joue un rôle essentiel dans la réponse individuelle à l'entraînement [234-236]. L'étude des indices de la VFC est très complexe et requiert un enregistrement effectué dans des conditions optimales. Son interprétation reste délicate et il est important de les interpréter en fonction du programme de réentraînement, et de compléter l'analyse par des échelles de perception de l'effort et des questionnaires de fatigue.

1 **Proposal to use Heart Rate Variability to Individualize the Workloads in Cardiac**

2 **Rehabilitation**

3

4 Florent Besnier<sup>1,2</sup>, Marc Labrunée<sup>1,3</sup>, Jean Michel Sénard<sup>1,4</sup>, Thibaut Guiraud<sup>1</sup>, Atul Pathak<sup>1,5\*</sup>

5 <sup>1</sup>Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical  
6 Research (INSERM), UMR-1048, Toulouse, France.

7 <sup>2</sup>ELSAN, Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Center, Saint-  
8 Orens-de-Gameville, France.

9 <sup>3</sup>Department of Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

10 <sup>4</sup>Departement of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

11 <sup>5</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Hypertension and Heart Failure Unit, Clinique  
12 Pasteur, Toulouse, France.

13 \*Corresponding author: [apathak@clinique-pasteur.com](mailto:apathak@clinique-pasteur.com)

14 Office:+33562212115

15

16

17

18

19

20

21

22

## 23 **Introduction**

24 It is well known that responses to exercise training vary widely in patients referred to cardiac  
25 rehabilitation (revealing sometimes negative changes or non-response). Some authors revealed  
26 that the lack of improvement in exercise capacity increases the likelihood of a prognosis for  
27 adverse cardiac events (1). Also, it could be due to an ineffective exercise training program.  
28 Nowadays, for the most part, cardiac rehabilitation programs integrate daily exercise sessions  
29 and moderate intensity and continuous exercise (MICE). Sometimes, according to the  
30 sensibility of the physiotherapist, some sessions with high intensity and interval training (HIIT)  
31 are proposed. Nevertheless, for consistent cardiac rehabilitation program, objective data such  
32 as HRV index could interact with the training prescription (HIIT, MICE, light intensity, rest).

## 33 **HRV index: an interesting tool for predicting improvements**

34 For trained people or athletes, several reports support evidence for an association between HRV  
35 index and training level (2, 3). In CHF, one study (4) found lower pre-training HRV index  
36 associated with less improvement in exercise tolerance after cardiac rehabilitation. According  
37 to pre-training SDNN values, patients in the first quartile (< 55 ms) showed a significantly  
38 lower  $\dot{V}O_2$  peak (11.4 ml.min.kg) than those with higher SDNN values (>16 ml.min.kg)  
39 (p=0.015). The authors concluded that pre-training HRV index could help to identify patients  
40 who need specific individualized training to improve cardiovascular fitness. In other words, the  
41 HRV index may be helpful to distinguish “responders” from “non-responders” with the  
42 accent on the second type.

## 43 **HRV index: a useful approach to individualize exercise training**

44 In our clinical experience and in most of the studies, all patients perform the same daily exercise  
45 training session with a target heart rate corresponding to 60-80% heart rate reserve. The use of  
46 HIIT depends on physiotherapist experience and the training program's (intensity, length,

47 recovery) are not systematic. In the field of high sport performance as well as sedentary healthy  
48 human subjects, some authors have proposed that HRV index would be an efficient tool for  
49 individualizing training prescriptions and inducing long-term physiological benefit (3, 5, 6). In  
50 healthy males, the Finnish research group investigated a 4-week endurance ET program based  
51 on daily HRV index (6). Participants were randomized to a predefined training group, an HRV  
52 guided training group or a sedentary control group. The daily training sessions of the HRV  
53 group were guided by a daily morning measurement of the HRV index for 10 min. If HFnu  
54 (high frequency in normalized units, HFnu%) did not change or was increased (compared to  
55 individual reference values), the training session was set at high intensity, and if HFnu was  
56 decreased significantly, low-intensity training or resting was prescribed. After the 4-week  
57 training,  $\dot{V}O_{2max}$  increased only in the HRV group (+4 ml.min.kg,  $p=0.002$ ). The authors  
58 concluded that daily HRV measurements may help determine the type of exercise session (low  
59 or high intensity or rest) based on the status of autonomic regulation (7). Based on these studies  
60 and knowing that cardiac patients vary widely in response to cardiac rehabilitation (revealing  
61 even negative changes or non-response), this easy-to-use tool would be useful for daily training  
62 prescription and supervision during cardiac rehabilitation. Patients could benefit from a session  
63 of HIIT or low intensity, or rest, depending on their HRV values. Based on the studies by  
64 Kiviniemi et al. (5, 6), we proposed a decision tree for prescribing exercise according to HRV  
65 indexes in cardiac patients (8) (Figure 1): during the first week of cardiac rehabilitation, the  
66 exercise training sessions are set at low intensity and increase gradually to moderate intensity.  
67 From the second week, the exercise intensity is prescribed according to HRV indexes (HF  
68 power, HFnu%). When HRV indexes increase or remain stable, the training intensity increases;  
69 when HRV indexes decrease, the training intensity decreases. The rate of perceived exertion  
70 (Borg scale) must also be considered. Indeed, this model remains theoretical and has not been  
71 tested in cardiac patients. In our recent clinical experience, one patient showed poorer  $\dot{V}O_{2 peak}$

72 after rehabilitation with MICE training mode. Furthermore, the HRV index is also lower,  
73 suggesting a fatigability comparable to overreaching/overtraining for trained people. This  
74 patient, although not complaining about being tired, should have had a training session at low  
75 intensity or a day off according to daily HRV measurement.

## 76 **Conclusion**

77 The beneficial effects of HIIT are still a matter of debate especially with recent literature (9).  
78 There is a need to identify the exercise regimen (i.e., training mode, duration and intensity) that  
79 produces optimal improvements as in HRV, arrhythmias and in  $\dot{V}O_2$  peak. A daily punctual  
80 recording of the HRV done under optimal conditions (early morning awakening, or during the  
81 deep sleep) could constitute a test allowing to guide the training program and can be even to  
82 identify the patients at greater risks. By establishing a relationship between the training load  
83 and the HRV index collected in regular intervals, the indications would report the state of the  
84 autonomic nervous system adaptation with to the dose of training. It is important to complement  
85 these measures by questionnaires of fatigue and perception of the effort.

86

## 87 **References**

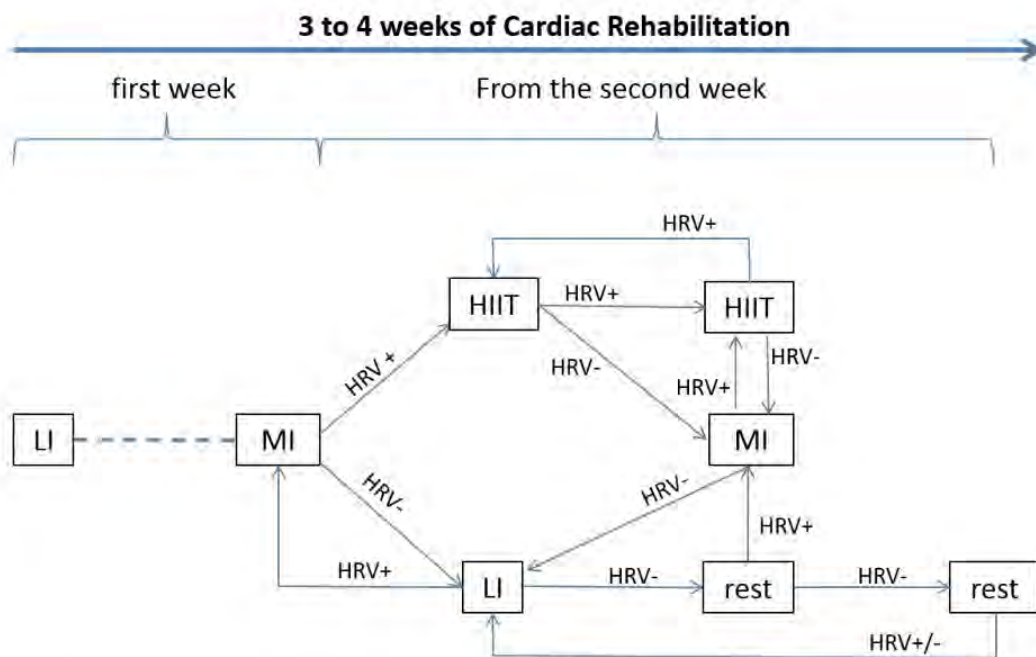
- 88 1. Tabet JY, Meurin P, Beauvais F, Weber H, Renaud N, Thabut G, et al. Absence of exercise  
89 capacity improvement after exercise training program: a strong prognostic factor in patients with  
90 chronic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2008;1(4):220-6. doi:  
91 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.775460. PubMed PMID: 19808295.
- 92 2. Buchheit M, Gindre C. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with  
93 cardiorespiratory fitness and training load. *American journal of physiology Heart and circulatory*  
94 *physiology*. 2006;291(1):H451-8. doi: 10.1152/ajpheart.00008.2006. PubMed PMID: 16501030.
- 95 3. Stanley J, Peake JM, Buchheit M. Cardiac parasympathetic reactivation following exercise:  
96 implications for training prescription. *Sports medicine*. 2013;43(12):1259-77. doi: 10.1007/s40279-  
97 013-0083-4. PubMed PMID: 23912805.
- 98 4. Compostella L, Nicola R, Tiziana S, Caterina C, Fabio B. Autonomic dysfunction predicts poor  
99 physical improvement after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Research in*  
100 *cardiovascular medicine*. 2014;3(4):e25237. doi: 10.5812/cardiovascmed.25237. PubMed PMID:  
101 25780782; PubMed Central PMCID: PMC4347727.



- 102 5. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Nissila J, Virtanen P, Karjalainen J, et al. Daily exercise  
 103 prescription on the basis of HR variability among men and women. *Medicine and science in sports*  
 104 and exercise. 2010;42(7):1355-63. PubMed PMID: 20575165.
- 105 6. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP. Endurance training guided individually by  
 106 daily heart rate variability measurements. *European journal of applied physiology*. 2007;101(6):743-  
 107 51. doi: 10.1007/s00421-007-0552-2. PubMed PMID: 17849143.
- 108 7. Hautala AJ, Kiviniemi AM, Tulppo MP. Individual responses to aerobic exercise: the role of the  
 109 autonomic nervous system. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(2):107-15. doi:  
 110 10.1016/j.neubiorev.2008.04.009. PubMed PMID: 18514313.
- 111 8. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, Senard JM, et al. Exercise  
 112 training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Annals*  
 113 *of physical and rehabilitation medicine*. 2017;60(1):27-35. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.002.  
 114 PubMed PMID: 27542313.
- 115 9. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-Intensity  
 116 Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*.  
 117 2017;135(9):839-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022924. PubMed PMID: 28082387;  
 118 PubMed Central PMCID: PMC5325251.

119

**Fig 1. A decision support to prescribe exercise from HRV in cardiac patients**



120

121 *During the first week of cardiac rehabilitation, the exercise training (ET) sessions are set at low intensity and*  
 122 *increase gradually to moderate intensity. From the second week, the exercise intensity is prescribed according to*  
 123 *HRV indexes (high-frequency power, HFnu%). HFnu% reflects effects on vagal tone. When HFnu% indexes*  
 124 *increase or remain stable (HRV+), the training intensity increases; when HRV indexes decrease (HRV-), the*  
 125 *training intensity decreases. The rate of perceived exertion (Borg scale) must also be considered. LI: low intensity;*  
 126 *MI: moderate intensity; HIIT: high intensity interval training. HRV+ is defined as an increase in HF power; HRV-*  
 127 *is defined as a decrease in HF power.*

- b) Publication 4 : The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study.

Bien que cette étude concerne les patients artéritiques et non les patients ICC, notre démarche reste la même : l'individualisation et l'optimisation des programmes de rééducation proposé en SSR.

Le postulat de départ est double :

1/ D'après le registre international REACH (International Prevalence, Recognition and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis), les patients AOMI (symptomatique ou non) sont des patients poly-artériel dans 50% des cas; et près de 1 patient sur 2 décèdera 5 années en moyenne après le diagnostic [237].

2/ Malgré le bénéfice incontournable de la marche, cette approche est très souvent limitée par les douleurs ressenties relativement tôt par les patients qui s'arrêtent après quelques minutes et doivent attendre au moins 10 minutes que la gêne/la douleur s'estompe avant de redémarrer. Du fait de cette limitation périphérique, l'intensité de l'exercice, et donc la sollicitation cardiovasculaire, reste souvent insuffisante pour obtenir un impact global du réentraînement à l'effort, l'efficacité reste donc limitée.

Ainsi, il paraît pertinent de développer des techniques adjuvantes au réentraînement à l'effort classiquement réalisé chez ces patients. La diminution de la douleur et l'amélioration du confort et du potentiel de marche des patients AOMI permettraient d'atteindre une dépense énergétique globale suffisante pour avoir un impact à la fois central et périphérique du réentraînement à l'effort.

Notre équipe a publié les résultats d'une étude de concept sur l'efficacité d'une séance de TENS au niveau des jambes pour des patients artéritiques [238]. Basée sur une méthodologie rigoureuse, randomisée contre placebo, cette étude montre une efficacité du TENS à 10 Hz sur l'amélioration de la distance de survenue de la claudication vasculaire. Néanmoins, il s'agissait d'une stimulation unique,

sur un faible échantillon de patients (n = 15) et dans un seul centre. À partir de ces résultats, nous souhaitons évaluer l'efficacité de cette technique sur une stimulation répétée quotidiennement associée au protocole de réentraînement à l'effort classiquement réalisé en centre de réadaptation cardiovasculaire. Ainsi, nous souhaitons réaliser une étude prospective de supériorité, multicentrique, randomisée contre placebo. Le protocole (ci-après) a été publié en 2017 dans le revue *Trials* [239].

STUDY PROTOCOL

Open Access



# The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study

Florent Besnier<sup>1,2</sup>, Jean-Michel Sénard<sup>1,3</sup>, Vincent Grémeaux<sup>4</sup>, Mélanie Riédel<sup>5</sup>, Damien Garrigues<sup>2</sup>, Thibaut Guiraud<sup>1,2</sup> and Marc Labrunée<sup>1,6\*</sup>

## Abstract

**Background:** In patients with peripheral arterial disease (PAD), walking improvements are often limited by early pain onset due to vascular claudication. It would thus appear interesting to develop noninvasive therapeutic strategies, such as transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), to improve the participation of PAD patients in rehabilitation programmes, and thus improve their quality of life. Our team recently tested the efficacy of a single 45-min session of 10-Hz TENS prior to walking. TENS significantly delayed pain onset and increased the pain-free walking distance in patients with class-II PAD. We now seek to assess the efficacy of a chronic intervention that includes the daily use of TENS for 3 weeks (5 days a week) on walking distance in Leriche-Fontaine stage-II PAD patients.

**Methods/design:** This is a prospective, double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. One hundred subjects with unilateral PAD (Leriche-Fontaine stage II) will be randomised into two groups (1:1). For the experimental group (TENS group): the treatment will consist of stimulation of the affected leg (at a biphasic frequency of 10 Hz, with a pulse width of 200  $\mu$ s, maximal intensity below the motor threshold) for 45 min per day, in the morning before the exercise rehabilitation programme, for 3 weeks, 5 days per week. For the control group (SHAM group): the placebo stimulation will be delivered according to the same modalities as for the TENS group but with a voltage level automatically falling to zero after 10 s of stimulation. First outcome: walking distance without pain. Secondary outcomes: transcutaneous oxygen pressure (TcPO<sub>2</sub>) measured during a Strandness exercise test, peak oxygen uptake (VO<sub>2</sub> peak), endothelial function (EndoPAT®), Ankle-brachial Pressure Index, Body Mass Index, lipid profile (LDL-C, HDL-C, triglycerides), fasting glycaemia, HbA1c level, and the WELCH questionnaire.

(Continued on next page)

\* Correspondence: labrunee.m@chu-toulouse.fr

<sup>1</sup>Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (IMC) team 8, Université de Toulouse National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Toulouse, France

<sup>6</sup>Department of Cardiovascular Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

**Discussion:** TENS-PAD is the first randomised controlled trial that uses transcutaneous electrical therapy as an adjuvant technique to improve vascular function in the treatment of PAD. If the results are confirmed, this technique could be incorporated into the routine care in cardiovascular rehabilitation centers and used in the long term by patients to improve their walking capacity.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, ID: NCT02678403. Registered on 9 February 2016. Sponsor: Toulouse University Hospital.

**Keywords:** Peripheral arterial disease, Transcutaneous electrical nerve stimulation, Endothelial function, Physical activity

## Background

Peripheral arterial disease (PAD) is characterised by narrowing of the arteries feeding the lower limbs (subdiaphragmatic aorta, iliac arteries, lower limb arteries) [1, 2]. PAD causes a loss of haemodynamic load, with or without clinical manifestations. The most reliable sign is the fall in the Ankle-brachial Pressure Index (ABI). The severity of the disease is assessed using the Leriche-Fontaine classification (Table 1).

The prevalence is estimated at 2.2% and 1.2% in men and women older than 55 years, respectively, and substantially increases with age [3] up to 40% for both sexes after age 80 years [4, 5] and is associated with an excess risk of cardiovascular death [6]. According to the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry [7], 50% of PAD patients have polyvascular disease. On average, half of all patients will die within the 5 years following diagnosis [8, 9].

Vascular rehabilitation is principally based on walking, on the therapeutic education of the patient and on adapted gymnastics (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) guideline recommendations 2013) [10, 11]. This must be implemented in conjunction with medical treatment at the claudication stage (stage 2) before considering revascularisation [1, 10]. To optimise reconditioning to effort, it is recommended to alternate phases of exercise during which the patient must walk until the pain threshold is reached (pain occurs just before onset of the claudication)

followed by a 10-min phase of passive recovery [12]. Several randomised studies have shown that physical exercise based on walking significantly improved walking distance and walking speed, as well as participation in physical activities [13–17]. A recent Cochrane meta-analysis [18] showed that in 1816 PAD patients supervised physical exercise on a treadmill improved walking distance in patients from 50 to 200%, maximal walking time by 4.51 min (95% CI 3.11–5.92) and the distance walked by 108.99 m (95% CI 38.20–179.78) compared with classical medical management without physical exercise. Nonetheless, physical exercise did not improve the ABI (mean difference 0.05, 95% CI 0.00–0.09).

Despite the undeniable benefits of walking, this approach is very often limited by pain, which is felt relatively early, leading patients to stop walking after a few minutes and to have to rest for 5 to 10 min until discomfort/pain ceases before starting again. In addition, given this peripheral limitation, exercise intensity, and thus demand on the cardiovascular system, is often insufficient to obtain the global impact of reconditioning to effort which, therefore, remains relatively ineffective.

It therefore seems pertinent to develop new techniques as an addition to the classical methods for physical reconditioning in these patients. By decreasing pain and improving comfort, and thus walking potential in PAD patients, it should be possible to reach high enough levels of energy expenditure to have an impact on both central and peripheral aspects of physical reconditioning.

The effects of electrical stimulation on the lower limbs in PAD patients have been studied by Loubser et al. who reported vasodilatation in the affected leg after a single 60-min session [19]. In this study, the authors used neuromuscular electrical stimulation (NMES) at a frequency of 2 Hz, which induced twitches of muscle contraction as well as sensory stimulation. In a fairly similar protocol, a slight improvement in pain-free walking distance was reported [20]. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is another type of electrical programme, which, unlike NMES, only induces sensory stimulation and is mainly used for its analgesic effect. In PAD patients, there are no data concerning the vasodilatory effect of TENS. However, a pilot study on the efficacy of a single session

**Table 1** Leriche-Fontaine classification of peripheral arterial disease (PAD)

Stage 1	Asymptomatic PAD. Absence of one or several peripheral pulses with no functional repercussions
Stage 2	Symptomatic PAD. Intermittent claudication manifesting as pain on walking, signs of muscle ischaemia on effort. 'Mild' intermittent claudication (stage 2a) if the walking distance is greater than 200 m or 'severe' (stage 2b) if the walking distance is less than 200 m
Stage 3	Severe PAD pain in the lower limb appearing at rest or in decubitus, a sign of permanent tissue ischaemia
Stage 4	Presence of trophic disorders or necrosis in the lower limbs, such as ulcers or gangrene, and indication of severe ischaemia in most cases leading to amputation

of TENS to the legs in the PAD patients before they walked on a treadmill was recently conducted by our team [21]. In this study, 15 stage-II PAD patients underwent 45 min of TENS previous to a standardised walking exercise on a treadmill. The TENS sessions were carried out in different experimental conditions: 10 Hz, 80 Hz, SHAM (presence of electrodes without stimulation), or CON (without electrodes). The results for walking in the low-frequency TENS group (10 Hz) were better than those in the other groups ( $p < 0.0003$ ). No adverse effect was reported. These results suggest that a single session of 10-Hz TENS just before the walking exercise increases both the pain threshold and the walking distance in stage-II PAD patients.

We therefore hypothesised that the use of TENS in PAD patients would improve walking distance via its impact on two aspects of vascular claudication (reduced vascular flow and pain). This therapeutic technique has, nonetheless, never been used in routine cardiovascular rehabilitation. Based on our experience with TENS, we now wish to evaluate the efficacy of this technique in a chronic setting including a 45-min daily session, 5 days a week for 3 weeks, associated with a physical reconditioning protocol classically used in these patients.

## Methods/design

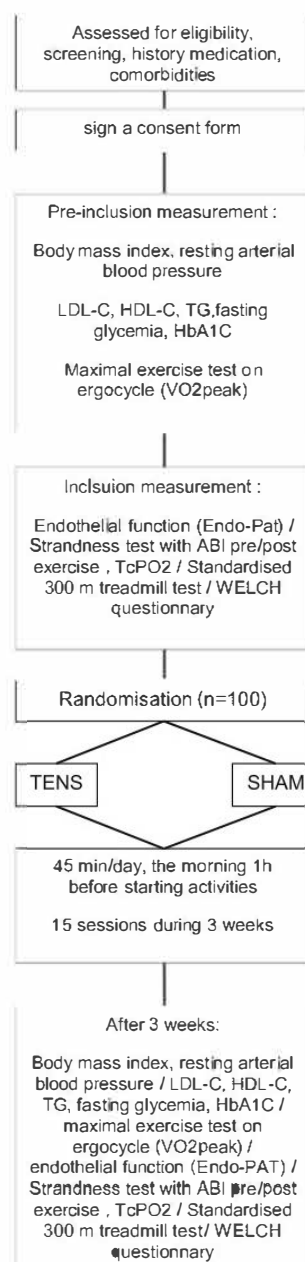
### Study design

The TENS-PAD study will be a prospective, double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Outcomes will be assessed before and after 3 weeks of a cardiac rehabilitation programme. The study protocol has been developed based on the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines (Additional file 1). The trial is funded by the 'Programme Hospitalier de Recherche Clinique' (PHRC) supported by the French Ministry of Health and was approved by the Sud-Ouest Outre-Mer Committee for the Protection of Persons and the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (2015-A01534-45). The promotor of the study is the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. The study was registered at ClinicalTrials.gov (ID: NCT02678403).

Figure 1 shows the flow chart indicating the patient inclusion, parameter measurement and follow-up process for the trial. The SPIRIT figure (Fig. 2) provides an overview of the study conduct, review, reporting, and interpretation, and the populated SPIRIT Checklist is presented in Additional file 1. The final report will follow the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines, as well as the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR).

### Participants

A total of 100 participants (aged from 18 to 85 years) admitted to a cardiovascular rehabilitation unit will be



**Fig. 1** Flow chart for patient inclusion and follow-up, showing screening, inclusion measurements, randomisation, and tests at follow-up. ABI (Ankle Brachial Index); PAD (Peripheral Artery Disease); TcPO2 (Transcutaneous Oxygen Pressure); TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation); TG (Triglyceride); VO2peak (Oxygen consumption at peak exercise); WELCH (Walking Estimated Limitation Calculated by History)



TIMEPOINT**	STUDY PERIOD					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			Close-out
	-J1	0	J1	J22	J23	J23
<b>ENROLMENT:</b>						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
<b>INTERVENTIONS:</b>						
[TENS stimulation]			⋮	⋮		
[SHAM stimulation]			⋮	⋮		
<b>ASSESSMENTS:</b>						
<b>Primary outcome:</b> walking distance without pain						
<b>Secondary outcome:</b> maximal oxygen consumption transcutaneous oxygen pressure measured during a Strandness exercise test endothelial function ankle-brachial pressure index, body mass index lipid profile fasting glycaemia HbA1c WELCH questionnaire <i>End of protocol signature</i>	X				X	X

Fig. 2 Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) figure

included in this study. Patients are eligible if (1) they present unilateral PAD (Leriche-Fontaine stage II) diagnosed by an angiologist who has previously performed a detailed arterial lesion description using an arterial Doppler ultrasound of the lower limbs, completed by microcirculatory assessment and showing an ABI  $\leq 0.9$ , (2) they are able to take part in an outpatient rehabilitation programme, and (3) they are clinically stable. Participants will be excluded if they have (1) walking disorders related to orthopaedic or neuromuscular disease, (2) myopathy, (3) associated progressive disease causing deterioration in general health, or (4) an implanted pacemaker or defibrillator. All the inclusion and exclusion criteria are presented in Table 2.

**Study procedure**

Patients will be identified and recruited by the investigators in one of the four centres taking part in the study: le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (France), la Clinique de Saint-Orens (France), le Centre Hospitalier

Universitaire de Dijon (France), and le Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion (French overseas territory). Patients will be informed about the study and asked for their participation. If they agree, they will be invited to sign the informed consent. After baseline assessment, they will be randomised into two groups (TENS versus SHAM). The duration of participation is 3 weeks. After the end of the cardiac rehabilitation programme all the participants will be re-evaluated.

In this trial, we will not modify the medical treatment that could interact with the walking capacity of the patient during the protocol, notably vasodilators, vasoconstrictors, antiplatelet drugs, and analgesics.

**Exercise intervention**

**'TENS' group**

TENS consists in delivering electrical stimulation to the affected leg via two channels and four electrodes placed on the triceps surae and the quadriceps muscles. Electrical stimulation characteristics will be: 10-Hz

**Table 2** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Unilateral Leriche-Fontaine stage-II PAD, admitted to a cardiovascular rehabilitation unit Men or women Aged 18 to 85 years Able to take part in an outpatient rehabilitation programme Clinically stable Sedentary Provided informed consent to participate in the study
Exclusion criteria	Age >85 years Ward of court Walking disorders related to orthopaedic or neuromuscular disease Participation in a structured physical reconditioning programme in the month before the study Renal insufficiency requiring dialysis Known and documented myopathy Progressive cancer Associated progressive disease causing a deterioration in general health Participation in another research protocol Skin disorder making it impossible to use TENS Absolute contraindication to physical activity Presence of a pacemaker/defibrillator

PAD peripheral arterial disease, TENS transcutaneous electrical nerve stimulation

frequency, symmetrical compensated rectangular biphasic pulses (200  $\mu$ s), maximal intensity just below the pain threshold, 45 min per day, in the morning 1 h before the exercise, 15 sessions spread over 3 weeks.

#### 'SHAM' group

Placebo stimulation will be delivered using the same modalities as in the TENS group, but with a current that automatically switches off after 5 s of stimulation.

#### Outcomes

The primary outcome of the study will be the evolution of walking distance on a treadmill between before ( $D_0$ ) and after rehabilitation ( $D_{21}$ ), with or without TENS, measured in metres according to a standardised protocol (300-m test) [21].

The secondary outcomes of the study will be the maximal duration of walking, variation in TcPO<sub>2</sub>, the ABI value measured during the Strandness exercise test, variations in peak VO<sub>2</sub>, endothelial function (using the EndoPAT<sup>o</sup> system), cardiovascular risk factors (Body Mass Index, lipids (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides), resting arterial blood pressure, glycaemic status (fasting glycaemia, glycosylated haemoglobin (HbA1c) level), and the scores obtained in the WELCH questionnaire [22].

#### Blinding and randomisation

The study participants will be randomised into two balanced groups (1:1): (1) TENS and (2) SHAM. The randomisation will be stratified according to the four

inclusion centers, and the two arms (TENS and SHAM) will be distributed in random-sized blocks (blocks of 2, 4 or 6). The method of randomisation used will be Ralloc on stata 9.2 S.E.

The assessor executing the measurements and the investigators will be blinded to group allocation. The statistician will be blinded until completion of the statistical analysis. Only the physiotherapists executing the cardiac rehabilitation programme will be aware of the assigned group of randomisation. Physiotherapists will not participate to the baseline or final measurements.

Participants will be blinded regarding the randomisation group to which they belong. The physiotherapists will install the TENS device and electrodes and will programme the TENS unit (pulse width, frequency, and intensity) according to the TENS or SHAM group (using a current that automatically switches off after a few seconds of stimulation).

#### Measurements (before and after 3 weeks of the cardiovascular rehabilitation programme)

##### 300-m treadmill test

This walking test on a constant-intensity treadmill (300-m test) to measure walking distance (principal judgement criterion) is a procedure which is used for the rehabilitation of PAD patients and that has been described by our team to evaluate patients' walking potential [21, 23]. For this test, the speed and the slope of the treadmill are initially adjusted in such a way to make claudication develop at a distance of 300 m. Five successive walking pre-tests (with periods of passive recovery of 5 min between tests) are necessary to obtain these treadmill settings with a baseline speed of X km/h and a baseline slope of X%. Once these parameters have been established, they will be kept constant for all of the pre- and post-treatment evaluations. This will allow us to determine the improvement in walking distance. During the test, the distance covered will be hidden from patients so as not to modify their performance. Each evaluation will consist of five successive tests with 5 min of passive recovery between the tests. The pre-test will take place at least 1 h before the initial test.

The constant intensity effort test on a treadmill (Strandness exercise test) will be supervised by a therapist in a room devoted to rehabilitation on a treadmill conducted according to the protocol described by Strandness [24]. The test starts by measuring ankle blood pressure at rest. The walking speed is constant (2 mph or 3.2 km/h) and the slope is fixed at 10%. This procedure, which has been validated and is classically used for the rehabilitation of PAD patients, allows a quantitative and reproducible evaluation of the haemodynamic repercussions related to PAD. The walking test is generally stopped when the subject can no longer continue (pain in the lower limbs). The



test ends with the measurement of blood pressure at the ankle just after the exercise.

The *cardiorespiratory maximal effort test* will be supervised by a cardiologist in a room devoted to bicycle ergometer exercises. After a 3-min rest phase with the patient sitting on the apparatus and a 2-min warm-up phase at 20 W, the workload will be progressively increased by 15 W every minute until the maximal capacity of the patient has been reached according to the classical recommendations in the academic literature [25]. The imposed pedalling frequency will be between 60 and 70 rotations per minute (rpm). The exercise will be conducted until exhaustion of the subject, whatever the reason for stopping. The test will end with an active (2 min at 30 W) and then a passive recovery phase (4 min without load sitting on the apparatus). During this test, the subjects will be continuously monitored with a 12-lead electrocardiogram and by measuring arterial blood pressure in a relaxed arm every 2 min. Pulmonary gas exchange and the ventilatory responses will be measured continuously using an automated 'breath-by-breath' gas analysis system. Arterial oxygen saturation will be recorded throughout the maximal effort test using a pulse oximeter. The test can be stopped by the cardiologist in cases of cardiac intolerance to effort (severe arrhythmia, poorly controlled arterial hypertension, significant myocardial ischaemia, etc.). In such cases the patient will be excluded from the research protocol.

#### Measurement of endothelial function (using the EndoPAT® system)

Plethysmography probes will be placed on the index fingers of both hands. Each probe includes a latex membrane which is inflated by a micro-compressor incorporated in the device, and a pressure close to diastolic arterial blood pressure is maintained. The probes thus fit the finger perfectly and measure variations in pulse-wave amplitude which reflects variations in capillary blood volume. The protocol consists in carrying out a 5-min ischaemia test of one of the two forearms by complete occlusion of the brachial artery by inflating a cuff to 60 mmHg above the systolic arterial blood pressure to a minimum of 200 mmHg. The amplitude of the pulse wave is recorded continuously on both sides for 15 min: 5 min before occlusion (baseline), during the 5 min of occlusion (ischaemia) and during the first 5 min post occlusion (hyperaemia). The RH-PAT (Reactive Hyperaemia-Peripheral Arterial Tonometry) Index is calculated automatically by the built-in software. The RH-PAT Index is the ratio between the mean pulse-wave amplitude, calculated between 90 and 120 s after releasing the occlusion, and mean pulse-wave amplitude during the 210 s preceding the occlusion. In order to eliminate confounding systemic neurovegetative vasomotor effects, this index is normalised with regard to the contralateral side.

The *WELCH (Walking Estimated Limitation Calculated by History) questionnaire* is a self-administered questionnaire validated in French and specific to PAD [22]. Via four questions ('duration of slow walking', 'duration of moderate walking', 'duration of fast walking', 'comparison of one's walking speed with that of one's entourage'), it evaluates the symptoms of the claudication in everyday life. It takes about 5 min to complete the questionnaire.

#### Sample size calculation and statistical analysis

According to our pilot study [21], the expected benefit is an improvement of 25% in walking distance without pain in the TENS group compared with the placebo group at 3 weeks. Considering a mean value of the principal criterion of 300 m in patients in the SHAM group, with a standard deviation of 105 m common to both groups, a power of 90% with a bilateral hypothesis and an alpha risk of 5%, a difference of 25% in the walking distance between the two groups at the end of the study (that is to say a mean value of 300 m versus a mean value of 375 m), it is necessary to include 42 subjects per group. This number will be increased to 50 subjects per group (100 subjects altogether) to take into account an estimated 15% premature exit from the study.

Analysis of objective differences will be based on an analysis of covariance (ANCOVA) of the evolution of judgement criteria (adjusted for their initial value) rather than a simple comparison of values at the end of the follow-up. These ANCOVA models should increase the power of analyses concerning the above data [26]. After a description of the initial characteristics of the included subjects (for the whole population and by group), and after verification of the initial comparability of the two groups (numbers, percentages, mean  $\pm$  standard deviation, or median and range), evaluation of the efficacy of the intervention will be made as a single analysis, on an intention-to-treat basis (according to the group attributed by randomisation), with a global alpha risk of 5%, a bilateral formulation of the statistical tests, normality of distribution and the homogeneity of variances will be evaluated graphically and by the Shapiro-Wilk and the Fisher-Snedecor normality tests. In cases of non-normal distributions, we will attempt to normalise data using appropriate transformations.

Analysis of the of principal judgement criterion: the evolution of the claudication distance between the start and the end of the study in the two intervention group (TENS versus SHAM) will be compared using ANCOVA adjusted for initial walking distance.

Analyses of the secondary judgement criteria: according to the same principles as the principal criterion, an ANCOVA according to the intervention group (TENS versus SHAM) adjusted for the initial value of the judgement criterion will be used for each of the criteria.

## Discussion

Validating the efficacy of TENS as an adjuvant technique for physical exercise is an important opportunity to improve walking capacity in patients with vascular claudication.

It is well known that PAD patients have low-level physical activity; only 3500 to 4500 steps per day on average, which is far below World Health Organisation recommendations (10,000 steps per day) [27–30]. It is interesting to note that TENS has been already studied in healthy subjects. Several studies have reported that low-frequency TENS improves the perfusion of the superficial tissues, measured by enhanced laser Doppler imaging, by up to 40% [31–33]. In a PAD patient, one very recent case study reported encouraging results on the improvement in ABI after using this technique [34]. The protocol used was as follows: 45 min per session, twice a day, for 3 months. The ABI of the affected leg increased from 0.63 to 0.71 after 3 months (then to 0.80 1 month later at a follow-up consultation), while the ABI in the leg without TENS did not change. The authors concluded that prospective, randomised controlled studies are necessary to better understand the effects of low-frequency TENS on the improvement in muscle perfusion in PAD patients.

Our team studied the effects on TENS on muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in chronic heart failure (CHF) [35]. According to the results of our study, both TENS and neuromuscular electrostimulation (NMES) are able to reduce MSNA compare to sham stimulation ( $63.5 \pm 3.5$  versus  $69.7 \pm 3.1$  bursts/min,  $p < 0.01$  after TENS and  $51.6 \pm 3.3$  versus  $56.7 \pm 3.3$  bursts/min,  $p < 0.01$  after NMES), suggesting that TENS to the lower limbs could inhibit sympathetic outflow directed to the legs in CHF patients and could be able to reduce vasoconstriction. In PAD, oxidative stress and reduced blood flow to working muscles induce the augmented blood pressure response to exercise caused by an exaggerated exercise pressor reflex (PR) [36–38]. The PR is a neurological reflex that increases sympathetic nervous system activity, constricts arterioles and increases blood pressure. It is well known that TENS treatment releases endogenous opioids in the central nervous system and produces analgesia [39–41]. Furthermore, it has been shown in previous animal studies that the stimulation of opioid receptors of group-III and -IV afferent endings contributes to attenuating the exaggerated exercise PR observed in rats with ligated femoral arteries [38, 42, 43]. Thus, according to our hypothesis, TENS could be a new technique to reduce sympathetic nerve activity, the PR, and to induce a neuromodulation of the vascular tonus in PAD in addition to its traditional direct analgesic effects. This easy-to-use therapeutic tool could prove to be extremely interesting as it is easy to transport for use at home so that patients can use

it to complement daily walking exercise. In the long term this could be useful in discouraging a sedentary lifestyle and will hopefully guarantee a higher level of physical activity and thus have an impact on secondary prevention after PAD.

## Study limitations

Current guidelines recommend a supervised exercise programme for 3 months. Our 3-week trial, therefore, is relatively short and the results will not be optimal. That is why all patients should continue their exercises at home to maintain and to ameliorate their walking distance. Nevertheless, our clinical experience shows that improvements in walking distance without pain are visible very early with several sessions a day of treadmill exercise. That leads us to believe that 3 weeks are not optimal but sufficient to see some benefits in rehabilitation, whatever the group (TENS or SHAM).

Furthermore, the TENS device is probably able to perform both analgesic modulation and neuromodulation. However, other specific studies are needed to explore the local effect of TENS on vasodilatation and whether or not blocking the painful stimulus is beneficial.

## Trial status

Recruitment for the study has not yet started.

## Additional file

**Additional file 1:** SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents. (DOC 114 kb)

## Abbreviations

ABI: Ankle-Brachial Pressure Index; ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; CIC: Clinical Investigation Center; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICMG: Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases; INSERM: Institute of Health and Medical Research; MSNA: Muscle sympathetic nerve activity; NMES: Neuromuscular electrical stimulation; PAD: Peripheral arterial disease; PR: Pressor reflex; REACH: Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; RH-PAT: Reactive Hyperaemia-Peripheral Arterial Tonometry; SPIRIT: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; TcPO<sub>2</sub>: Transcutaneous oxygen pressure; TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation; VO<sub>2</sub>peak: Peak oxygen consumption; WELCH: Walking Estimated Limitation Calculated by History

## Acknowledgements

Not applicable.

## Funding

The TENS-PAD study is funded in the context of the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (PHRC) supported by the Ministry of Health. The promotor of the study is the 'Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse'.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Authors' contributions

Conception and design of the research: ML, TG, FB, and MR. Principal investigator: ML. Statistical analysis and fund raising: ML. Drafting and

revision of the manuscript: FB, ML, JMS, VG, and TG. All authors read and approved the final manuscript.

#### Authors' information

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the 'Sud-Ouest Outre-Mer' Committee for the Protection of Personnes and the 'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé' (2015-A01534-45). All participants will sign an informed consent before starting the study.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Author details

<sup>1</sup>Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (IMC) team 8, Université de Toulouse National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Toulouse, France. <sup>2</sup>Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Centre, Saint-Orens-de-Gameville, France. <sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France. <sup>4</sup>Pôle Rééducation Réadaptation and Plateforme d'Investigation Technologique INSERM CIC 1432, Dijon University Hospital, Dijon, France. <sup>5</sup>Department of Cardiovascular Rehabilitation, Reunion University Hospital, Réunion Island, France. <sup>6</sup>Department of Cardiovascular Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

Received: 7 June 2016 Accepted: 19 May 2017

Published online: 10 August 2017

#### References

- Norgren L, Hlatk WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Group TIM, Bell K, Caporaso J, Durand-Zaleski I, et al. International consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1–75.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36:2696–705.
- Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2934–8.
- Beckman JA, Jaff MR, Creager MA. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm than benefit? *Circulation*. 2006;114:861–6.
- Sigvant B, Wilberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–91.
- Robert-Bobée I. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. La population continue de croître et le vieillissement se poursuit. Insee Première. 2006;1089:1–4.
- Hatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180–9.
- Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant—a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5:131–3.
- Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, White JC, Tierney JA, Webster MW, Makaroun MS. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg*. 2001;33:251–7. discussion 257–258.
- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:1425–43.
- Garrigues D, Ferari B, Guiraud T. Rééducation vasculaire: pourquoi, quand et comment la prescrire au cabinet. *Lettre de Médecine Vasculaire*. 2013;20:58–62.
- Haas TL, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol*. 2012;2:2933–3017.
- Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:349–57.
- Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Scott KJ, Levins SM. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomised controlled trial. *Circulation*. 2011;123:491–8.
- Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8, CD005263.
- Perkins JM, Collin J, Creasy TS, Fletcher EW, Morris PJ. Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective, randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:409–13.
- Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortic peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125:130–9.
- Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7 CD000990.
- Loubser PG, Cardus D, Pickard LR, McTaggart WG. Effects of unilateral, low-frequency, neuromuscular stimulation on superficial circulation in lower extremities of patients with peripheral vascular disease. *Med Instrum*. 1988;22:82–7.
- Anderson SI, Whitting P, Hudlicka O, Gosling P, Simms M, Brown MD. Chronic transcutaneous electrical stimulation of calf muscles improves functional capacity without inducing systemic inflammation in claudicants. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27:201–9.
- Labrunée M, Boned A, Granger R, Bousquet M, Jordan C, Richard L. Improved walking claudication distance with transcutaneous electrical nerve stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94(11):941–49.
- Abraham P, Godet R, Harbonnier M, Laneelle D, Leftheriotis G, Ouedraogo N. External validation of the 'walking estimated limitation calculated by history' (WELCH) questionnaire in patients with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:319–25.
- Boned A, Granger R, Bousquet M, Richard L, Gremeaux V, Labrunée M, Guiraud T. Effets du TENS sur la distance de marche chez un patient atteint d'une maladie artérielle périphérique. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;55:e317.
- Strandness Jr DE. Exercise testing in the evaluation of patients undergoing direct arterial surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1970;11:192–200.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–92.
- Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:6.
- Sieminski DJ, Cowell LL, Montgomery PS, Pillai SB, Gardner AW. Physical activity monitoring in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1997;17:43–7.
- Tudor-Locke C, Williams JE, Reis JP, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity: convergent validity. *Sports Med*. 2002;32:795–808.
- Labrunée M, Pathak A, Loscos M, Coudeyre E, Casillas JM, Gremeaux V. Therapeutic education in cardiovascular diseases: state of the art and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012;55:322–41.
- Guiraud T, Labrunée M, Gayda M, Juneau M, Gremeaux V. Non-pharmacological strategies in cardiovascular prevention: 2011 highlights. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012;55:342–74.
- Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol*. 2000;20:150–7.

32. Wikstrom SO, Svedman P, Svensson H, Tanweer AS. Effect of transcutaneous nerve stimulation on microcirculation in intact skin and blister wounds in healthy volunteers. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1999;33:195–201.
33. Chen CC, Johnson ML, McDonough S, Cramp F. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on local and distal cutaneous blood flow following a prolonged heat stimulus in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27:154–61.
34. Yarboro DD, Smith R. Transcutaneous electrical nerve stimulation to manage a lower extremity wound complicated by peripheral arterial disease: a case report. *Ostomy Wound Manage.* 2014;60:40–5.
35. Labrunee M, Despas F, Marque P, Guiraud T, Galinier M, Senard JM, Pathak A. Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study). *PLoS One.* 2013;8:e79438.
36. Muller MD, Drew RC, Blaha CA, Mast JL, Cui J, Reed AB, Sinoway LI. Oxidative stress contributes to the augmented exercise pressor reflex in peripheral arterial disease patients. *J Physiol.* 2012;590:6237–46.
37. Bakke EF, Hisdal J, Kroese AJ, Jorgensen JJ, Strandén E. Blood pressure response to isometric exercise in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27:109–15.
38. Stone AJ, Kaufman MP. The exercise pressor reflex and peripheral artery disease. *Auton Neurosci.* 2015;188:69–73.
39. Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S, Rakel BA. What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature. *Phys Ther.* 2013;93:1397–402.
40. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:257–63.
41. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:840–6.
42. Leal AK, Yamauchi K, Kim J, Ruiz-Velasco V, Kaufman MP. Peripheral delta-opioid receptors attenuate the exercise pressor reflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H1246–55.
43. Copp SW, Stone AJ, Yamauchi K, Kaufman MP. Effects of peripheral and spinal kappa-opioid receptor stimulation on the exercise pressor reflex in decerebrate rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307:R281–9.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



c) [Autres contributions personnelles en lien avec l'optimisation des programmes de rééducation](#)

Impliqué dans la Recherche Clinique et la Rééducation depuis 10 ans, mes travaux portent principalement sur la physiologie de l'exercice physique et les adaptations cardiovasculaires et métaboliques à l'effort. Si pour ce projet Doctoral notre champ d'investigation concerne en particulier l'insuffisance cardiaque chronique, j'ai également contribué au développement de différents projets dont la finalité était de susciter une réflexion autour de l'optimisation des programmes de réentraînement à l'effort pour les maladies cardiovasculaires mais également pour les pathologies métaboliques (insuffisance rénale, obésité, diabète de type II). La liste des travaux publiés est présentée ci-dessous et les articles s'y rapportant sont présentés en annexe.

1. Guiraud T, Labrunée M, **Besnier F**, Sénard JM, Pillard F, Rivière D, Richard L, Laroche D, Sanguignol F, Pathak A, Gayda M, Gremeaux V. Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):20-26.
2. Ucay O, Pouche M, Guiraud T, **Besnier F**, Pathak A, Labrunee M. Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):2-5.
3. **Besnier F**, Lenclume V, Gérardin P, Fianu A, Martinez J, Naty N, Porcherat S, Boussaid K, Schneebeli S, Jarlet E, Hatia S, Dalleau G, Verkindt C, Brun JF, Gonthier MP, Favier F. Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0139246.
4. **Besnier F**, Laruelle E, Genestier S, Gié S, Vigneau C, Carré F. Effects of exercise training on ergocycle during hemodialysis in patients with end stage renal disease: relevance of the anaerobic threshold intensity. *Nephrol Ther*. 2012 jul;8(4):231-7.

#### D. Étude fondamentale : effet de la typologie de l'exercice sur l'ultrastructure du cardiomyocyte chez le rongeur en IC systolique.

Nous avons vu précédemment, tant chez l'homme que chez l'animal en insuffisance cardiaque systolique que l'exercice physique régulier améliorerait la balance végétative cardiaque, et, parfois la FEVG. Au niveau histologique, l'architecture des cellules contractiles (les cardiomyocytes, CMs) est elle aussi modifiée [240]. Des travaux récents suggèrent même que l'exercice favoriserait également le renouvellement des cardiomyocytes via certaines protéines comme la neuréguline 1 (NRG1) [24].

Au cours de notre projet Doctoral, dans le cadre de la Recherche translationnelle menée en collaboration avec l'équipe 8 Inserm, nous avons également participé à la mise en place de l'étude intitulée : « **Effet de la précocité de l'entraînement chez des souris insuffisantes cardiaques systoliques post-ischémiques** ». L'étude est toujours en cours d'analyse et les résultats présentés ci-après ne sont que partiels. L'objectif de ce projet était double, 1/ déterminer si l'exercice physique débuté très tôt (J+7) après un infarctus massif apporte un réel intérêt par rapport à un exercice débuté plus tardivement (J+30), 2/ mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant les effets de l'activité physique sur le remodelage et l'architecture du tissu cardiaque.

##### a) Introduction

Les études cliniques chez le patient insuffisant cardiaque présentent quelques limites qui nous ont encouragées à développer au sein de l'équipe Inserm un modèle murin d'insuffisance cardiaque (ligature permanente de l'IVA après thoracotomie chez des souris femelle C57B6).

En effet, chez l'Homme, les techniques non invasives comme l'échocardiographie, l'analyse des échanges gazeux à l'effort, ou l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque limitent nos investigations car ne renseignent pas sur les adaptations tissulaires du myocarde après une période de réentraînement à l'effort. De plus, les variables étudiées comme la VFC ou le pic de  $\dot{V}O_2$  sont largement influencées par les comorbidités, les traitements pharmacologiques ou même par la génétique.

L'objectif de notre travail chez l'animal, est d'établir un modèle d'insuffisance cardiaque pour tester différentes problématiques :

- Étudier les effets de différentes modalités d'entraînement chez la souris en insuffisance cardiaque (durée, fréquence, intensité, protocole intermittent)
- Comparer un entraînement débuté très tôt après l'évènement aigu (< 7 jours), avec un entraînement plus tardif (> 30 jours)
- Étudier les interactions entre l'entraînement et les médicaments

Ses 3 axes de recherche regroupent des analyses du système nerveux autonome, de la capacité physique, des analyses tissulaires à la fois sur le myocarde mais également au niveau du muscle périphérique.

Dans cette étude menée chez la souris (C57B6 femelle), nous mettons en balance deux problématiques :

**La première est la question du délai** entre l'évènement aigu ischémique et la perte de contractilité du VG et le début des programmes d'exercices en rééducation (on parlera tout simplement « d'entraînement » chez l'animal). Il y a-t-il un intérêt/un risque à débiter la rééducation très tôt après l'IDM en présence d'une altération de la fonction systolique significative ? Même si le sujet est étudié depuis les années 90' chez l'animal comme chez l'Homme, la question reste entière tant les résultats sont contradictoires. Le délai moyen chez l'Homme est d'environ 4 à 6 semaines. Ce délai est-il trop long ? Laissant place à des évolutions architecturales myocardique irréversibles ? Existe-t-il un délai optimal mettant en exergue le meilleur rapport bénéfices-risques ?

**Deuxièmement, toujours dans l'ICC, les mécanismes physiopathologiques** expliquant les adaptations morphologiques et surtout architecturales du tissu cardiaque suite à un programme d'exercice ne sont pas encore clairement élucidées et doivent être précisées [241]. Il est clairement établi aujourd'hui que les CMs adultes résidents gardent une capacité de régénération, sous certaines conditions [23].

Deux études récentes, chez le rongeur (mâles), ont montré que l'exercice physique pouvait constituer une condition favorable au retour des CMs dans le cycle après un infarctus du myocarde [24, 25]. Ces résultats restent à confirmer et les modalités de restructuration des cellules contractiles mais aussi de l'hyperplasie, qui représentent une formidable opportunité thérapeutique, doivent être définies.

**L'hypothèse de la recherche** est qu'un réentraînement aérobie précoce après IDM, induit des bénéfices supérieurs à un réentraînement tardif. Les analyses tissulaires porteront à la fois sur le muscle cardiaque et sur le muscle périphérique afin de comprendre les éventuelles adaptations différentielles.

## b) Matériels et Méthodes

### Design de l'étude

Dans la mesure où la mortalité post chirurgie est moindre chez les souris femelles par rapport aux mâles [242], nous avons choisi de travailler à partir de souris femelles C57B6 (n=55), âgées de 10 semaines et pesant environ 20g. Elles ont été randomisées en trois groupes ; chaque groupe comptant 2 sous-groupes : Insuffisant cardiaque (IC) et SHAM (figure 16). Les souris IC ont subi une ischémie myocardique par ligature définitive de la branche interventriculaire de l'artère coronaire gauche (IVA). Les souris SHAM ont subi une simple thoracotomie sans ligature de l'IVA. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique en expérimentation animale agréé par le MESR (C2EA-122).

- **Bras 1 : « exercice précoce » (J+7).** L'entraînement sur un tapis roulant débutera 7 jours après l'ischémie (5 fois par semaine pendant 7 semaines). L'intensité de l'effort sera constante pendant 40 min (vitesse comprise entre 60 et 70% de la vitesse maximale atteinte lors du test d'effort initial).
- **Bras 2 : « exercice tardif » (J+30).** Les modalités de l'entraînement (fréquence, durée, intensité) seront identiques au bras 1 mais celui-ci débutera uniquement 30 jours après la chirurgie.



- **Bras 3 : « sédentaire»** Durant toute l'étude les souris de ce bras seront laissées au repos dans leur cage.

#### **Examens réalisés avant et après entraînement :**

**L'épreuve d'effort maximale avec mesure des échanges gazeux ( $\dot{V}O_{2\max}$ )** a été réalisée selon la méthode décrite par Kemi et al. [243]. L'épreuve d'effort initiale a été réalisée juste avant l'entraînement pour les souris du groupe « tardif ». Les souris sont placées sur un tapis roulant où l'on réalise un protocole d'intensité incrémentiel. La pente du tapis est fixée à 25°. La vitesse de départ est de 15 cm.s<sup>-1</sup> pendant 5 minutes et est augmentée toutes les 5 minutes de 5 cm.s<sup>-1</sup> jusqu'au palier 25 cm.s<sup>-1</sup> puis de 3 cm.s<sup>-1</sup> toutes les 2 minutes jusqu'à épuisement (incapacité à marcher sur la partie supérieure du tapis roulant) de la souris ce qui correspond au palier d'intensité maximal.

**L'échocardiographie :** les principales données échographiques mesurées sont la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la fraction de raccourcissement du VG, les diamètres et les pressions téléstolique et télédiastolique du VG, le débit cardiaque.

#### **Sacrifices :**

Les souris sont euthanasiées à l'aide d'une dose létale de pentobarbital sodique (150mg.kg<sup>-1</sup>), en intrapéritonéal. Du sang total est ensuite prélevé à l'aide d'une seringue préalablement héparinées, au niveau de la veine cave inférieure, et rapidement centrifugé, à 14000 rpm pendant 6 min, à 4°C, pour isoler le plasma. Le cœur battant est prélevé puis pesé.

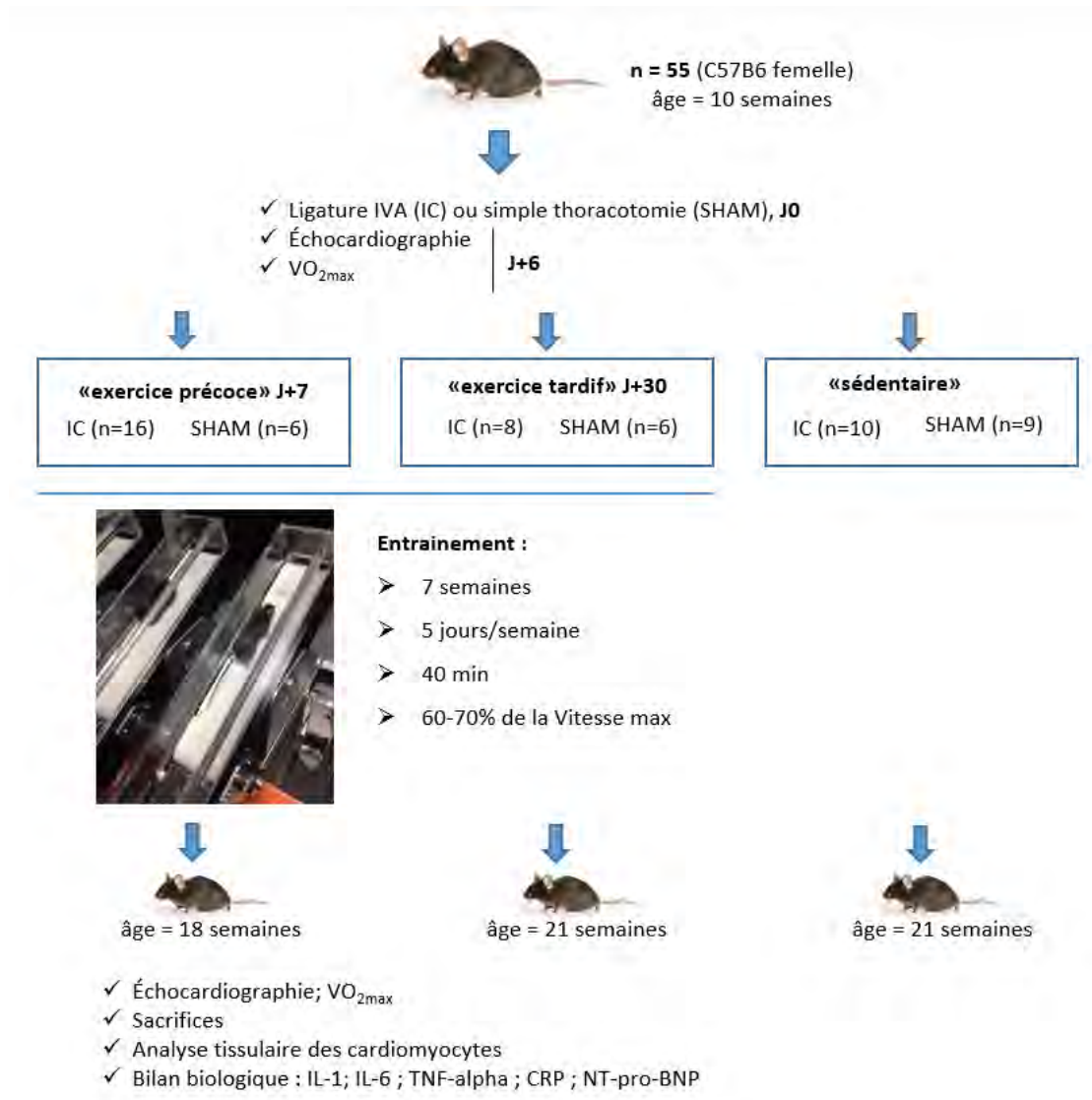
#### **Analyses tissulaires :**

Les cœurs ont été coupés en 2 longitudinalement selon une coupe intéressant les deux ventricules. Une moitié a été placée dans une solution formolée. L'autre partie a été fragmentée en fragments de 1 cm<sup>3</sup>, en séparant tous les compartiments (VG, septum et VD) et placée dans de la glutaraldéhyde à 2%.

- a) Analyse à partir de l'hémi-cœur formolé : les coupes en paraffine permettent une analyse purement morphologique du myocarde (quantification de la fibrose, taille des CMs, densité des CMs par  $\mu\text{m}^2$ ) mais aussi une analyse en immunofluorescence des protéines impliquées dans la mitose (comme *phospho-histone 3* impliquée dans la condensation de la chromatine et *Aurora B* impliquée dans la cytokinèse).
- b) Analyse à partir des prélèvements fixés en glutaraldéhyde : ces prélèvements sont utilisés pour l'analyse ultrastructurale des CMs en microscopie électronique (myofibrilles, stries Z, disques intercalaires, membrane latérale, mitochondries).

**Bilan biologique** : des marqueurs inflammatoires et de l'insuffisance cardiaque seront dosés : IL-1; IL-6 ; TNF-alpha ; CRP ; NT pro BNP ; catécholamines.

**Figure 16: design de l'étude : Effet de la précocité de l'entraînement chez des souris insuffisantes cardiaques systoliques post-ischémiques.**

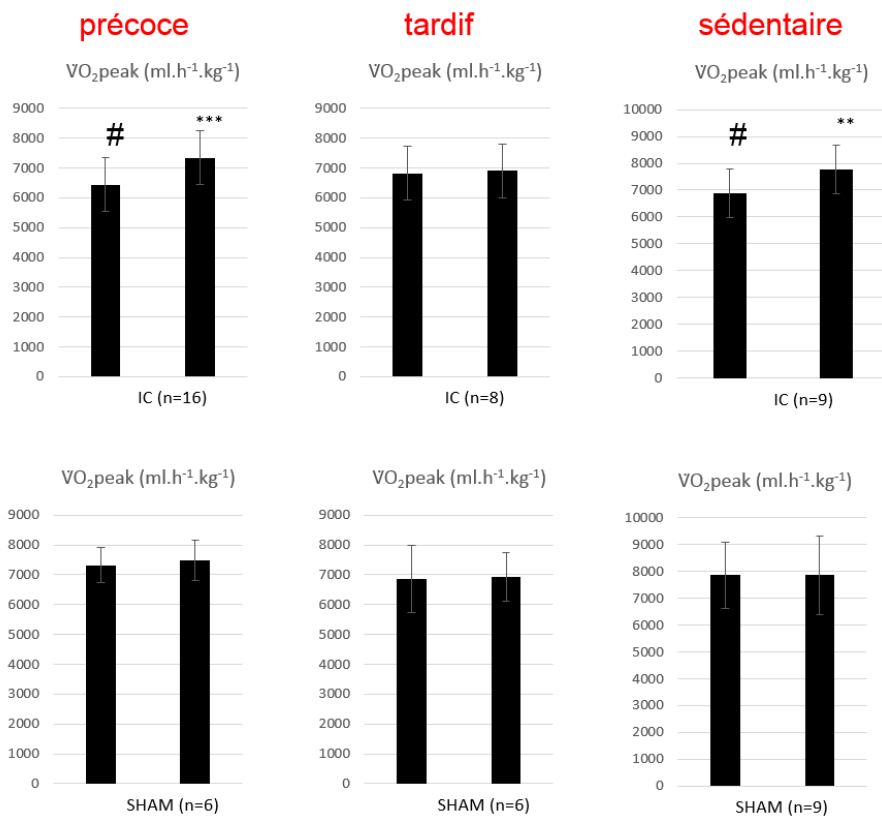


### c) Résultats

L'étude est actuellement terminée dans sa phase expérimentale mais les analyses sont en cours ; c'est pourquoi les résultats présentés ne sont que partiels et ne peuvent en aucun cas aboutir à des conclusions.

## Capacité cardiorespiratoire :

Les résultats de l'épreuve d'effort sont représentés par la figure 17. L'exercice est bien toléré y compris chez les souris IC (qui ne sont pas sous médicament). Aucune souris des groupes entraînés n'est morte pendant le protocole d'entraînement ou au décours d'une épreuve d'effort.



**Figure 17: Consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_2$  pic ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) mesurée avant et après 7 semaines d'entraînement (ou d'inactivité pour le groupe « sédentaire »).**

La lecture de la figure se fait verticalement selon les groupes « entraînement précoce », « entraînement tardif » ou « sédentaire » et horizontalement avec les groupes IC et SHAM. \*\*\* exprime une différence statistiquement significative entre la situation post et pré entraînement,  $p < 0,001$ . # exprime une différence significative entre les groupes IC et SHAM,  $p < 0,05$ .

Notons que le  $\dot{V}O_2$  pic moyen d'une souris SHAM est d'environ 7500 ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (soit environ 125 ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). Avant entraînement, le  $\dot{V}O_2$  pic des souris IC « entraînement précoce » est significativement inférieur à celui des SHAM (6440 vs 7321 ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> respectivement,  $p = 0,02$ ). Il en est de même pour les souris IC « sédentaires » comparativement à leurs homologues SHAM (6887 vs

7866 ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>, p=0,046). Par contre le  $\dot{V}O_2$  pic initial des souris IC et SHAM du groupe « entraînement tardif » est comparable ; environ 6830 ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (p=0,93).

En post-entraînement, le  $\dot{V}O_2$  pic s'améliore seulement dans les groupes IC « entraînement précoce » et IC « sédentaire » (+14% et +13%, p<0.05). Le  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  n'évolue pas chez les souris SHAM restant autour de 7000-7500 ml.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>. Le  $\dot{V}O_2$  pic mesuré en post-entraînement est comparable entre IC et SHAM quel que soit le groupe (« entraînement précoce » ou « tardif » ou « sédentaire »).

Ces résultats sont un peu troublants et suggèrent que, lorsque la capacité cardiorespiratoire des souris IC est diminuée, elle se normalise après 7 semaines mais que ce n'est pas forcément lié à l'entraînement.

### Échocardiographie :

Les données sont présentées dans le tableau 5. Dans la mesure où aucune différence n'a été observée entre les groupes « entraînement précoce » et « tardif » nous avons choisi de fusionner ces groupes dans un souci de lisibilité des résultats. Les données des groupes sédentaires ne sont pas encore disponibles.

**Tableau 5: paramètres échocardiographiques chez les souris IC et SHAM entraînées.**

	IC n=24			SHAM n=12		
	pre	post	p	pre	post	p
Poids de l'animal (g)	18,89 ± 0,97	20,67 ± 1,30	<0,001	18,47 ± 0,99	19,63 ± 0,52	<0,01
vol. s (uL)	71,86 ± 33,71	90,79 ± 57,20	0,03	25,65 ± 3,64	24,90 ± 4,13	0,63
vol. d (uL)	103,37 ± 34,92	127,42 ± 57,01	<0,01	60,59 ± 8,86	59,92 ± 9,05	0,84
VES (uL)	31,51 ± 10,85	36,63 ± 8,87	<0,01	34,94 ± 6,28	35,01 ± 5,86	0,97
FEVG %	32,70 ± 10,62	34,44 ± 15,18	0,45	57,52 ± 3,63	58,39 ± 3,33	0,49
Débit C. ml.min	16,57 ± 6,58	18,58 ± 4,89	0,06	19,10 ± 4,24	17,63 ± 3,64	0,48
Septum d. (mm)	0,73 ± 0,14	0,78 ± 0,14	0,23	0,69 ± 0,09	0,68 ± 0,08	0,66
Septum s. (mm)	0,90 ± 0,23	1,03 ± 0,22	0,01	1,03 ± 0,16	1,02 ± 0,08	0,82
Dim interne du VG d (mm)	4,46 ± 0,71	4,85 ± 0,96	0,001	3,56 ± 0,27	3,52 ± 0,21	0,69
Dim interne du VG s (mm)	3,72 ± 0,86	4,04 ± 1,21	0,03	2,25 ± 0,24	2,30 ± 0,21	0,53
Paroi post d. (mm)	0,67 ± 0,18	0,75 ± 0,18	0,03	0,68 ± 0,13	0,67 ± 0,08	0,83
Paroi post s. (mm)	0,86 ± 0,23	0,94 ± 0,24	0,05	1,03 ± 0,19	0,92 ± 0,08	0,06
FR %	17,23 ± 7,46	18,39 ± 8,80	0,46	36,83 ± 4,00	34,50 ± 3,91	0,06

Chez les souris SHAM, l'entraînement n'amène aucun changement quelle que soit la variable étudiée. Chez les IC, le VES est augmenté de 16% environ ( $p < 0.01$ ) et le débit cardiaque de 12% ( $p = 0.06$ ) mais la fraction d'éjection du VG n'évolue pas. Les dimensions internes augmentent suggérant une dilatation cavitaire. Les dimensions du septum et de la paroi postérieure se normalisent en télé systole passant de 0.90 à 1.03 mm ( $p = 0.01$ ) et de 0.86 à 0.94 mm ( $p = 0.05$ ) respectivement.

#### Examens post-mortem :

- Poids des cœurs et des cerveaux

D'une manière générale et comme attendu, les souris IC ont un cœur plus lourd comparativement aux souris SHAM (tableau 6). Les souris IC « entraînement précoce » ont un cœur plus lourd et un cerveau plus léger comparativement aux souris IC « entraînement tardif » et « sédentaire ». Nous précisons que chez les SHAM le poids du cerveau n'est pas affecté par l'exercice mais les souris SHAM « entraînement précoce » ont un cœur plus lourd comparativement aux souris SHAM « entraînement tardif » (15.07 vs 12.14 mg,  $p = 0.01$ ).

**Tableau 6: Poids des cœurs et des cerveaux**

	IC			p
	precoce n=16	tardif n=8	sedentaire n=9	
cœur (mg)	28,84 ± 10,70	18,83 ± 3,18	19,01 ± 6,06	<0,001
cerveau (mg)	36,88 ± 5,98	38,91 ± 2,80	41,95 ± 3,54	0,04
cœur/poids total	0,14 ± 0,04	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,03	<0,001
cerveau/poids total	0,17 ± 0,02	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,01

	SHAM			p
	precoce n=6	tardif n=6	sedentaire n=9	
cœur (mg)	15,07 ± 2,37	12,14 ± 0,85	14,22 ± 1,12	0,01
cerveau (mg)	35,99 ± 2,82	38,72 ± 2,50	42,52 ± 3,63	<0,01
cœur/poids total	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,02*
cerveau/poids total	0,18 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,25

- **Taille et surface des cardiomyocytes**

Les données sont présentées dans le tableau 7. Lorsque l'on compare la taille et la surface des cardiomyocytes dans le septum, on constate que les cardiomyocytes des souris IC-exercice sont plus gros que ceux des souris SHAM-exercice ( $81,8 \pm 7,2 \mu\text{m}$  vs  $74,1 \pm 8,0 \mu\text{m}$ ). Les données sur le ventricule gauche et les celles du groupe IC « sédentaire » ne sont pas encore disponibles. En l'absence de statistiques ce résultat est difficile à interpréter mais il pourrait suggérer que l'exercice n'induit pas le même type d'hypertrophie que celui d'un infarctus du myocarde (autres voies de signalisation ?). Par contre il n'y a apparemment pas de différence entre les groupes entraînement précoce et tardif. Nous pouvons aussi souligner que les SHAM-exercice ont des cardiomyocytes plus gros que les SHAM-sédentaires ( $74,1 \pm 8,0 \mu\text{m}$  vs  $68,6 \pm 3,6 \mu\text{m}$ ). Ce qui est un argument pour valider notre modèle sur l'exercice physique puisque les CMs sont hypertrophiés.

**Tableau 7: Taille et surface des cardiomyocytes**

	IC			SHAM		
	sed	précoce	tardif	sed	précoce	tardif
circ S ( $\mu\text{m}$ )	/	$81,6 \pm 6,2$	$82,0 \pm 9,0$	$68,6 \pm 3,6$	$73,3 \pm 11,2$	$74,9 \pm 4,1$
area S ( $\mu\text{m}^2$ )	/	$453,9 \pm 76,9$	$452,1 \pm 107,9$	$312,5 \pm 26,7$	$346,0 \pm 119,4$	$352,9 \pm 37,6$
circ VD ( $\mu\text{m}$ )	/	$81,5 \pm 5,7$	$67,0 \pm 17,7$	$68,2 \pm 1,9$	$79,8 \pm 8,9$	$74,9 \pm 2,9$
area VD ( $\mu\text{m}^2$ )	/	$428,0 \pm 52,0$	$305,0 \pm 124,6$	$298,6 \pm 39,9$	$410,3 \pm 110,3$	$348,0 \pm 47,6$

circ S: circonférence des CMs dans le septum; area S: aire moyenne des CMs dans le septum. VD: ventricule droit.

Au niveau du ventricule droit, il est intéressant de noter que le périmètre et la surface des CMs ont l'air plus importants chez les souris « entraînement précoce » (IC :  $81,5 \pm 5,7 \mu\text{m}$  ; SHAM :  $79,8 \pm 8,9$ ) par rapport aux souris « entraînement tardif » (IC :  $67,0 \pm 17,7 \mu\text{m}$  ; SHAM :  $74,9 \pm 2,9$ ). Cette donnée est très intrigante car le seul point commun entre les souris SHAM et IC « exercice précoce » est le facteur âge. Comme pour le septum les souris SHAM sédentaires présentent des cardiomyocytes plus petits comparativement aux souris qui ont couru (SHAM-sed:  $68,2 \pm 1,9 \mu\text{m}$  vs SHAM-ex:  $75,36 \pm 7,9 \mu\text{m}$  vs IC-ex :  $74,25 \pm 14,4$  ). Ce qui montre un réel impact de l'exercice physique sur le cœur droit.

## Analyse qualitative de l'architecture cardiaque au microscope électronique

### Le cardiomyocyte chez les souris SHAM sédentaire

Comme attendu nous observons un alignement de l'appareil contractile, et un alignement des stries Z. Chez la souris adulte, les CMs sont majoritairement plurinucléés. Les mitochondries sont disposées entre les myofibrilles (IFM) de façon homogène. Les jonctions mitochondriales forment une bande dense aux électrons. La membrane latérale du CM présente une organisation spécifique au cardiomyocyte adulte sain avec une alternance régulière de crêtes et de creux. Sous les crêtes, se trouvent des mitochondries sub-sarcolemmales (SSM) (Figure 18).

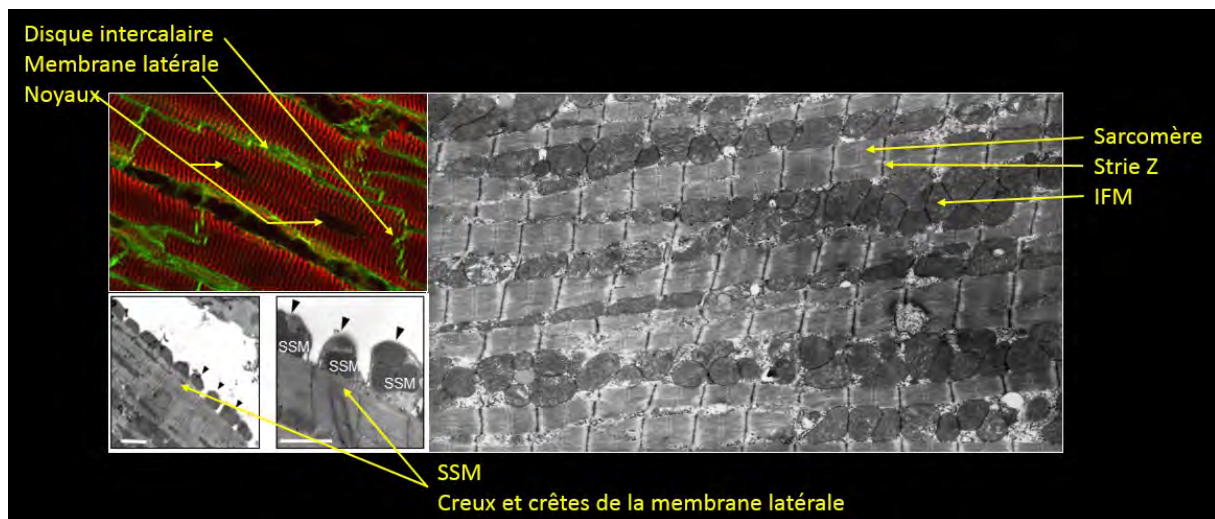


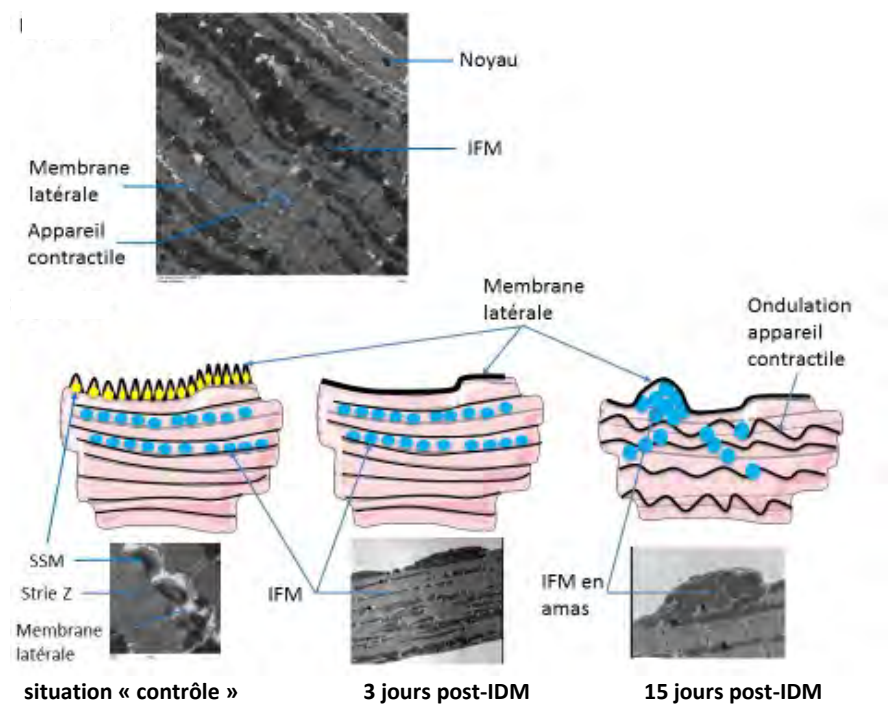
Figure 18: Organisation d'un cardiomyocyte sain à l'échelle tissulaire

### Le cardiomyocyte chez les souris IC sédentaires

Suite à l'évènement ischémique, l'architecture du cardiomyocyte normalement alignée et cohérente est déstructurée. Au niveau de la membrane plasmique, les crêtes de la membrane latérale disparaissent ainsi que les mitochondries sub-sarcolemmales (Figure 19). Les stries Z sont désalignées et l'appareil contractile ondule. Les mitochondries inter-fibrillaires migrent en amas jusqu'à la surface (regroupement en paquet). Il est important de noter que ces modifications peuvent être observées



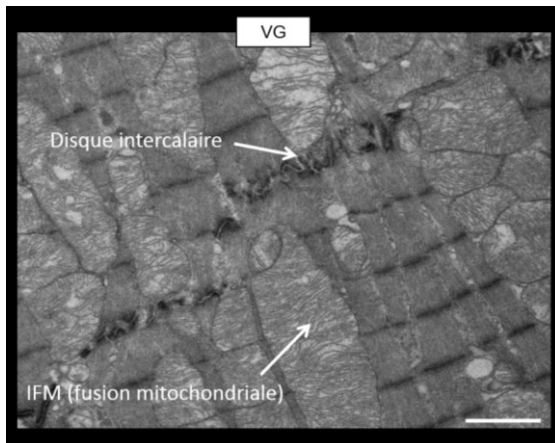
même à distance de l'IDM, c'est-à-dire dans tous les compartiments cardiaques (VG, VD, Septum). Par conséquent même un IDM antérieur septo-apical, comme celui de notre modèle d'étude affecte l'organisation tissulaire également dans le VG, le VD et le Septum.



**Figure 19: organisation des cardiomyocyte chez les souris IC. Adaptée d'après E. Dague et al. 2014. Mitochondries Subsarcolémales (SSM) et Interfibrillaires (IFM).**

### Effet de l'exercice sur l'ultrastructure du cardiomyocyte chez les souris SHAM

Dans le VG, on retrouve de très grandes mitochondries qui sous-tendent l'idée de fusions notamment pour les mitochondries inter-fibrillaires (IFM). Les stries Z restent alignées, et le disque intercalaire est bien structuré (figure 20). Toutefois, l'exercice entraîne quelques nécroses monocellulaires très ponctuelles (par opposition à l'ischémie qui se caractérise par un territoire circonscrit de nécrose). Il est connu, chez l'homme, que l'exercice peut induire un relargage de la troponine T et du BNP pendant l'effort [244]. Néanmoins, les techniques d'imagerie ne retrouvent aucune altération de la FEVG et des autres paramètres. Les auteurs évoquent plutôt des lésions isolées, transitoires, sans rapport avec une altération fonctionnelle [245].



**Figure 20: coupe de ventricule gauche observée au MET (souris SHAM exercice).**

### **Effet de l'exercice chez les souris insuffisantes cardiaques**

Chez les souris entraînées IC « entraînement précoce » et IC « entraînement tardif », on observe un réalignement de l'appareil contractile et des stries Z. Les disques intercalaires sont plus structurés et on retrouve les jonctions mitochondriales. Par contre, il n'y a pas de restitution des creux et des crêtes et la membrane latérale du cardiomyocyte reste aplatie. Cependant, chez les souris IC « entraînement précoce » seulement nous pouvons observer que certains noyaux sont clarifiés par rapport à leur aspect normal (figures 21). Cette observation (qui reste purement descriptive et qualitative) sous-tend une augmentation de l'euchromatine (par opposition à l'hétérochromatine qui est dense aux électrons) et peut impliquer une augmentation de l'activité transcriptionnelle.

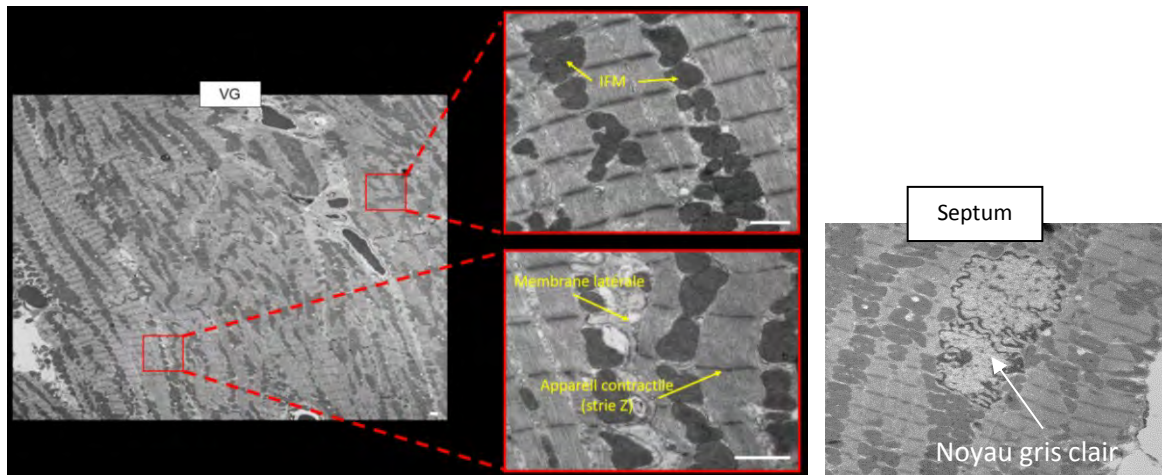


Figure 21: coupe intéressant le VG (à gauche) et le Septum (à droite), souris IC « entraînement précoce »

### Effet de l'exercice sur l'hyperplasie du cardiomyocyte

Des analyses tissulaires préliminaires montrent quelques cardiomyocytes en division dans la cohorte de souris entraînées précocement (figure 22). Ce marquage est essentiellement visible en sous-épiqueur.

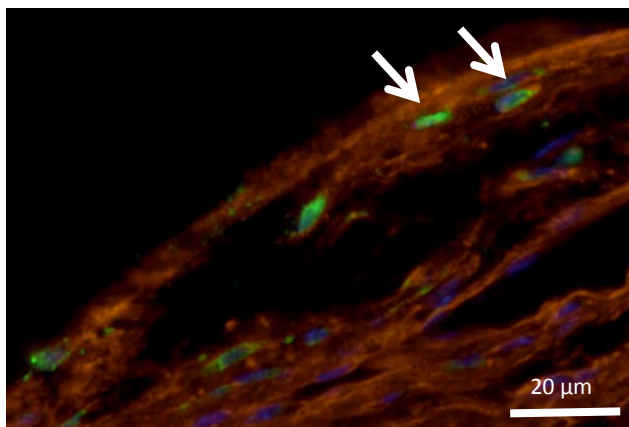


Figure 22: marquage en immunofluorescence avec l'anticorps anti-aurora B (marquage vert des noyaux en division) associé à un co-marquage WgA (coloration en rouge des membranes) et à un marquage des noyaux par le Dapi (bleu). On note des noyaux de CM en division (flèches) dans la zone sous-épiqueur.

D'autres analyses sont en cours, à la fois chez les souris sédentaires et entraînées, afin d'établir un double marquage par immunofluorescence à la recherche de cytokinèse et de mitose, conditions nécessaires pour rechercher si l'exercice a un impact favorable sur le myocarde via un réel processus d'hyperplasie ou si simplement certains cardiomyocytes quittent la phase quiescente et rentrent dans le cycle cellulaire. D'autre part, la quantification de la cicatrice fibreuse est aussi en cours d'analyse.

#### d) Discussion

Bien que les résultats ne soient que partiels, en s'appuyant sur les données de la littérature, plusieurs éléments comme le délai de mise en exercice et la question de l'hyperplasie peuvent être discutés.

#### **La question du délai entre l'altération significative de la FEVG et le début de l'entraînement**

Dans notre modèle nous ne rapportons aucune complication liée à l'exercice sur tapis roulant chez les souris entraînées. Par contre, deux souris du groupe sédentaires sont mortes.

**Chez l'homme**, la question de la précocité de l'exercice physique après IDM a été évaluée à partir d'une méta-analyse publiée en 2011 par Haykowsky et al. [246]. Ce travail réunit des articles entre 1991 et 2009, soit 12 études randomisées contre groupe « contrôle » sans exercice physique, pour des patients évalués à 3 mois maximum en post infarctus. Dans ce travail, les auteurs montrent une corrélation négative significative entre le délai de mise en route de l'exercice physique et l'amélioration du remodelage cardiaque mesurée par la FEVG et les volumes télé-systoliques et télé-diastoliques du VG. Les auteurs recommandent de débiter les programmes de réentraînement à l'effort dans la semaine qui suit l'événement aigu pour avoir un résultat optimal sur le remodelage cardiaque. Cette précocité semble être également un facteur de meilleure adhésion au changement d'hygiène de vie souvent nécessaire après un IDM. Il faut noter que sur l'ensemble des études retenues dans cette méta-analyse, aucune alerte n'est retrouvée sur de possibles risques liés à la mise en route d'un exercice physique précoce. Ainsi, réaliser une réhabilitation à l'effort 1 semaine post IDM est tout à fait faisable. Ces données ont été récemment vérifiées par une autre méta-analyse similaire [247]. Cependant, la

principale limite correspond au fait qu'aucune étude randomisée entre exercice précoce et tardif n'a été réalisée jusqu'à présent à notre connaissance. Par ailleurs, dans ces méta-analyses il existait des variations entre les protocoles d'exercice quant au volume d'entraînement, à la typologie des exercices, et à la durée dans le temps des programmes. En pratique clinique courante nous précisons que le délai recommandé de la réhabilitation à l'effort reste 4 semaines après l'IDM et que l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche n'est pas un critère pour raccourcir ce délai [222].

**Chez l'animal**, dans une revue de littérature, Garza et al. [248] reprennent plusieurs études (anciennes) et comparent « *early vs late exercise* » après IDM. Les auteurs soulignent que les protocoles d'exercices, la taille de l'IDM, et la notion même de délai « précoce » ou « tardif » diffèrent selon les études et rendent les résultats difficilement comparables. Si on reprend les études dont l'exercice a débuté dans la phase aigüe de l'IDM (< une semaine) ; là encore on retrouve des résultats très controversés, avec parfois des effets favorables, parfois aucun, voire délétères sur le remodelage cardiaque (FEVG, taille de la zone ischémique, néo-vascularisation, dilatation cavitaire, pression et volume intra cardiaque augmentés). Dans l'étude de Waard et al. [249], 150 souris (C57B6 également mais des deux sexes) sont randomisées en 4 groupes (SHAM exercice, SHAM sédentaire, IC exercice, IC sédentaire). Le protocole d'entraînement a la particularité de ne pas être imposé aux animaux, ils restent volontaires et leur activité physique est enregistrée tous les jours pendant 8 semaines via un compteur de tours placé sur une roue. Nous pouvons noter que même si la distance parcourue durant les premiers jours est plus faible chez les souris IC-exercice, au bout des 8 semaines d'entraînement, la distance cumulée est la même (environ 300km en moyenne soit plus de 5km/jour). À la fin du protocole, bien que l'exercice n'amène pas de bénéfice en terme de survie, ni sur la morphologie du VG, les auteurs rapportent une amélioration de la fraction de raccourcissement (passant de 8% à 12%  $p < 0.05$ ) et une diminution de 30% de  $Ca^{2+}$  en diastole. Les ions  $Ca^{2+}$  sont impliqués à la fois dans la contraction et la relaxation des myofilaments. La contraction de l'appareil contractile (systole) est provoquée par une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, son relâchement

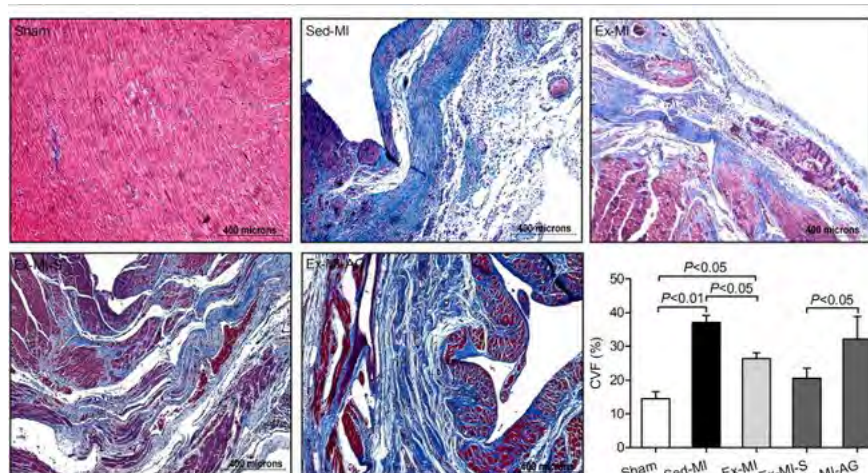
(diastole) est obtenu par recapture active des ions  $\text{Ca}^{2+}$  vers le réticulum sarcoplasmique par des ATPases calcium-dépendantes appelées SERCA. Dans l'insuffisance cardiaque, la diminution de la recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique altère le processus de relaxation myocardique augmentant ainsi les pressions de remplissage. D'après les auteurs, en post-entraînement, la diminution de 30% de  $\text{Ca}^{2+}$  en diastole pourrait expliquer en partie l'amélioration de la fraction de raccourcissement par effet Frank-Starling.

Sur le plan clinique, ces résultats sur l'entraînement débuté relativement tôt après l'infarctus peuvent avoir des retombées importantes en termes d'optimisation et de prescription du réentraînement à l'effort. La notion de délai pourrait alors devenir déterminante dans le parcours de soin en réhabilitation cardiovasculaire en post IDM.

### **La question de l'hyperplasie**

Depuis ces dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été consacrés à la régénération cardiaque à partir des CMs adultes résidents. Or les modalités de retour dans le cycle de ces cellules, longtemps considérées comme dans un état post-mitotique définitif, restent à élucider [23]. Quoiqu'il en soit, il semblerait que le taux de renouvellement des CMs résident au cours de la vie humaine est d'environ 45% (ce qui sous-entend que plus de 50% des cardiomyocytes présents à la naissance auront la longévité de l'individu) [22]. Actuellement, les mécanismes moléculaires permettant le renouvellement des CMs à partir des CMs préexistants sont inconnus. Cependant, les cardiomyocytes possèdent au niveau de leur membrane des récepteurs aux facteurs de croissance, et certains mitogènes actifs comme la neureguline 1 (NRG1) agissant sur les CMs sont étudiés. Les effets de NRG1 sur le cycle cellulaire dépendent de l'expression de son récepteur (ErbB4) dans les CMs. *In vivo*, NRG1 est capable d'induire une réentrée des CMs adulte dans le cycle cellulaire permettant leur prolifération et limitant leur apoptose en situation d'ischémie [250]. Or, dans une étude très récente chez des rats mâles insuffisants cardiaques soumis à un entraînement de 4 semaines débuté 15 jours après ligature

de l'IVA (5 jours/semaine, 50 min/session, à 16m/min), l'expression de la protéine NRG1 et de son récepteur sont multipliés par 2 par rapport aux rongeurs ICC sédentaires ( $p < 0.05$ ) [24]. Les auteurs ont également quantifié la prolifération cellulaire des CMs dans le ventricule gauche par des marqueurs spécifiques (coloration de la troponine T, Bromodeoxyuridine-BrdU et Proliferating cell nuclear antigen-PCNA). Chez les rongeurs IC sédentaires, il est intéressant de noter que le nombre de CMs marqués au BrdU est augmenté par rapport aux rongeurs du groupe SHAM (BrdU<sup>+</sup>:  $0.25 \pm 0.03\%$  vs  $0.07 \pm 0.02\%$ ,  $P < 0.05$  respectivement). De plus, comparés aux rongeurs IC sédentaires, les rongeurs IC entraînés présentent 4 fois plus de CMs marqués au BrdU<sup>+</sup> ( $0.93 \pm 0.09\%$ ,  $P < 0.01$ ) suggérant une réentrée de ces CMs dans le cycle cellulaire par réplication de l'ADN. Sachant que la perte du pouvoir prolifératif des CMs durant leur maturation est attribuée à leur sortie du cycle cellulaire, cette observation sur la duplication des noyaux est intéressante, même si les auteurs ne donnent aucune information sur la cytokinèse (division du cytoplasme suivant généralement la division du noyau à la fin de la mitose). Ceci limite les conclusions sur la prolifération des CMs impliquant de démontrer à la fois que les noyaux et le cytoplasme se divisent. De plus, la densité au  $\mu\text{m}^2$  des CMs n'a pas été mesurée. Concernant la formation de tissu cicatriciel, la fibrose myocardique a été mesurée par coloration au trichrome de Masson (en bleu sur la figure 23). Comme le montre la figure, comparativement au groupe SHAM ( $14.49 \pm 2.07\%$ ), le pourcentage de collagène par rapport à la surface tissulaire est augmenté dans le groupe IC-sédentaire ( $37.03 \pm 2.15\%$ ,  $P < 0.01$ ) et dans une moindre mesure dans le groupe IC-entraîné ( $26.39 \pm 1.66\%$ ,  $P < 0.05$ ). Néanmoins la taille de l'infarctus n'a pas été mesurée sur tout le cœur mais seulement à partir 3 sections ce qui limite l'interprétation des résultats puisque la proportion de collagène peut varier considérablement d'une coupe à l'autre, et suivant leurs incidences.



**Figure 23: coloration du tissu cardiaque au trichrome masson.**

En rouge : fibre myocardique. En bleu : fibre de collagène. MI : myocardial infarction. CVF : collagen volume fraction.

Les voies de signalisation impliquées dans la régénération des tissus sont multiples et complexes. La stimulation de la neuréguline 1 et de l'activité de son récepteur (NRG1/ErbB) par l'exercice physique est prometteuse. Plus récemment, dans un article publié dans *Nature Communications*, Vujic et al. ont analysé plus de 1200 CMs de 4 souris entraînées et plus de 1100 CMs de 4 souris sédentaires. Les auteurs démontrent qu'un entraînement volontaire (via une roue) de 8 semaines chez les souris saines, (C57B6 mâles) âgées de 8 semaines favorisait l'hypertrophie myocardique (le ratio masse cardiaque/ longueur du tibia est supérieur chez les souris entraînées par rapport aux souris contrôles sédentaires ; 10 vs 8.5 mg/mm respectivement,  $p < 0.05$ ), le nombre de capillaire par cardiomyocyte (4.1 vs 3.7 capillaires/CMs pour le groupe entraîné vs sédentaire  $p < 0.05$ ) et la prolifération des CMs [25]. À partir d'une nouvelle technique optimisée pour l'imagerie moléculaire par spectrométrie de masse, les nouveaux CMs sont identifiés grâce à un isotope (N-thymidine) permettant de quantifier le taux de réplication des CMs présents dans le tissu cardiaque par l'identification précise des noyaux ayant incorporé l'isotope. Les auteurs ont ainsi pu observer une plus grande fréquence de CMs diploïdes/mononuclées radio-marqués chez les souris entraînées par rapport aux souris sédentaires (+1.15% vs +0.25%,  $p = 0.01$  ; OR=4,7 ; CI=1.44-15.3). Les auteurs indiquent également avoir observé deux CMs marqués avec deux



noyaux adjacents et ayant également divisé leur cytoplasme (cytokinèse). D'autre part, chez des souris ayant subi une ligature de l'IVA et s'étant entraînées pendant 8 semaines (débuté 24 heures après l'évènement ischémique) les auteurs rapportent également que la proportion de CMs marqués par l'isotope est la même dans la zone en bordure de la zone infarctée mais est 4 fois plus grande dans la région plus éloignée respectivement chez les souris entraînées par rapport aux sédentaires (19.1% vs 5.3% de CMs marqués par N-Thymidine,  $p < 0.001$ ). Chez ces souris IC post-ischémique et entraînées, les auteurs retrouvent également un taux plus important de CMs diploïdes/mononuclées marqués (2.7% des CMs totaux vs 0.4%,  $p = 0.004$ , respectivement chez les souris entraînées et sédentaires). Enfin les auteurs mettent en évidence le rôle d'un microARN (miR-222) dont l'expression augmente avec l'entraînement et qui serait impliqué dans la prolifération des CMs. L'entraînement peut donc réactiver la capacité de prolifération des CMs chez le rongeur adulte y compris en post IDM. Certains agents mitogènes comme la neuréguline ou encore le microARN miR-222 sont impliqués dans ce processus de régénération cardiaque et surexprimés en période d'entraînement. Ces résultats ouvrent donc un champ d'investigation en médecine régénératrice, prometteur pour une future application chez l'homme, notamment après IDM. Les mécanismes moléculaires contrôlant l'état post-mitotique des CMs doivent cependant être mieux caractérisés et les agents mitogènes modulant la réentrée dans le cycle cellulaire des CMs constituent de nos jours un enjeu crucial pour le futur développement d'outils thérapeutiques.

Ces effets cellulaires ont un réel impact au niveau fonctionnel : toujours chez le rongeur en IC systolique post-ischémique, l'équipe norvégienne de Kemi et al. a démontré que la fraction de raccourcissement augmentait de 40 à 50% après 8 à 13 semaines d'entraînement, tandis que la vitesse de contraction et de relaxation des cellules cardiaques s'amélioraient d'environ 20-40% [251-253]. Les auteurs démontrent également que ces améliorations s'estompent (phénomène de plateau) au bout de 2 à 3 mois d'entraînement, soit par le fait que l'entraînement doit être revu pour induire d'autres adaptations, soit parce que les cardiomyocytes ont atteint leur potentiel maximal d'amélioration. Dans

le muscle cardiaque, les cycles contraction/relâchement dépendent des ions  $\text{Ca}^{2+}$  qui sont libérés à partir du réticulum sarcoplasmique (réseau de tubules T et de vésicules situés dans le cytoplasme de la cellule musculaire, ayant des fonctions de sécrétion et de stockage) vers le cytoplasme de la cellule musculaire (ou sarcoplasme). D'après cette même équipe l'exercice physique permet la réapparition des tubules T (élément indispensable au couple excitation/contraction) et améliore la vitesse de transition des ions  $\text{Ca}^{2+}$  améliorant à la fois la contractilité et le relâchement [251].

### **En conclusion**

Même si notre travail chez la souris C57B6 à FEVG altérée est toujours en cours, nos premiers résultats permettent de constater que : 1/ l'entraînement (précoce ou tardif) engendre une hypertrophie (augmentation de la masse myocardique, de l'épaisseur du septum en systole, de la taille et de la surface des cardiomyocyte). Les données actuelles entre le groupe entraînement précoce et tardif ne permettent pas de discriminer un groupe par rapport à l'autre. 2/ à l'échelle cellulaire, l'entraînement (là aussi sans distinction entre « précoce et tardif ») semble plus à-même d'améliorer l'architecture cardiaque par rapport au groupe sédentaire (alignement des stries Z, disques intercalaires plus structurés, fusion des mitochondries). L'observation de quelques noyaux marqués Aurora B (protéine du fuseau mitotique) suggère même quelques divisions cellulaires (dans le groupe entraînement précoce seulement). L'association d'une hyperplasie à une hypertrophie chez les souris IC entraînées est séduisante mais nos résultats trop partiels amènent à la prudence quant à leur interprétation. Des manipulations sont en cours afin de réaliser un co-marquage en immunofluorescence d'Aurora B et de PCM1, protéine considérée comme spécifique du cardiomyocyte, présente au niveau du noyau des CMs, afin de déterminer et de quantifier la division des CMs résidents. Les analyses en cours nous permettront également de discuter des modulations inflammatoires liées à l'entraînement « précoce ou tardif » en post-infarctus (dosage IL1, IL6, et du NT pro-BNP), ainsi que de la quantification de la fibrose cardiaque impliqué dans le remodelage.

En synthèse, les mécanismes physiopathologiques doivent être définis afin de mieux comprendre les processus qui amènent à une régénération cardiaque même très partielle que pourrait induire l'entraînement dans l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, les modifications architecturales et la capacité de prolifération des CMs observés chez la souris femelle doivent aussi être étudiées chez le male ou encore chez l'Homme. Si l'exercice physique représente une condition favorable à la division des CMs résidents et à l'amélioration de la fonction contractile du muscle cardiaque, alors les caractéristiques des modalités d'entraînement permettant un tel processus doivent aussi être précisées.



## Partie 4 : Synthèse

Le dysfonctionnement de la balance sympatho-vagale est un élément central dans l'insuffisance cardiaque chronique tant du point de vue pronostique, fonctionnel et physiopathologique. Sur le plan pronostique, il est clairement démontré que l'hyperactivité sympathique comme l'altération du tonus vagal sont associées à une augmentation de la mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque. Ceci passe par une augmentation de la probabilité d'une arythmie grave mais également d'une altération progressive des autres organes à l'origine d'une véritable maladie systémique. L'altération du SNA cardiovasculaire a également un retentissement sur le métabolisme du muscle périphérique conduisant à un état de cachexie où l'impact des médiateurs de l'inflammation et du stress oxydatif est majeur. L'activité physique régulière est de nos jours considérée comme une stratégie non-pharmacologique qui s'associe aux traitements médicamenteux. Nous avons pu mettre en évidence dans notre revue de littérature que le réentraînement à l'effort aérobic permet de moduler efficacement le SNA avec une diminution de l'activité sympathique et une amélioration du tonus vagal. D'autres activités proposées dans les centres de rééducation cardiovasculaires ont aussi une action sur le SNA cardiovasculaire et doivent être favorisées dans l'insuffisance cardiaque (relaxation, électrothérapie, renforcement musculaire, travail respiratoire).

Cependant le réentraînement à l'effort aérobic chez le patient ICC comprend diverses formes et la littérature récente n'a pas confirmé la supériorité de l'entraînement en fractionné à intervalles longs par rapport à un entraînement continu d'intensité modérée. Les phases d'exercices (4 minutes) et de récupérations actives semblent être trop longues pour ce type de population, ce qui pourrait nuire à l'efficacité même de la réhabilitation, à l'observance de l'activité physique et surtout à l'adhérence à long terme des patients qui sont déjà peu enclins à pratiquer. L'objectif de notre étude clinique était de comparer les effets d'un entraînement en fractionné court et intense avec récupération passive par rapport à un entraînement d'intensité modérée et continue sur les modulations de l'activité du SNA cardiovasculaire chez l'ICC. Les résultats de nos travaux permettent de montrer que notre modèle de

réentraînement en HIIT est plus efficace qu'un entraînement classique type MICT pour stimuler le tonus parasympathique, améliorer le pic de  $\dot{V}O_2$  et la FEVG. Un *range* important, avec une récupération passive, toute les 30 secondes et des phases de pédalage à haute intensité (100% de la PMA) sont des modalités d'entraînement qui peuvent sans doute expliquer ces résultats [254]. D'autres études cliniques multicentriques, sur une durée plus longue sont néanmoins nécessaires pour corroborer nos résultats.

Dans un travail mettant en perspective nos résultats, nous mettons le SNA au cœur de la prescription de l'exercice et nous discutons de l'intérêt d'utiliser les indices de la variabilité de la fréquence cardiaque pour optimiser le réentraînement à l'effort dans l'insuffisance cardiaque. Ces méthodes utilisées chez les sportifs permettraient peut-être d'identifier les patients les plus fragiles, d'identifier des signes de fatigue, ou encore de bonne forme physique permettant d'adapter le réentraînement à l'effort au cours du séjour en SSR.

Enfin, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant les effets de l'activité physique sur le remodelage et l'architecture du tissu cardiaque, nous avons également débuté une étude chez l'animal. Nos résultats restent incomplets mais très encourageant en faveur d'une hypertrophie induite par l'activité physique et d'une amélioration de l'organisation structurelle des cardiomyocytes (alignement de l'appareil contractile, ré-harmonisation des mitochondries interfibrillaires et des disques intercalaires). La question de la prolifération des cardiomyocytes induite par l'entraînement reste entière pour le moment.

Dans le cadre d'une collaboration entre l'Inserm, le CHU de Toulouse, la clinique Pasteur et la clinique Saint Orens, d'autres travaux sont en cours de réalisation dans notre équipe de recherche.

Afin de valider notre modèle d'entraînement spécifique à l'ICC, nous souhaiterions explorer les réponses du baroréflexe spontané pendant la séance d'exercice. Un futur projet intitulé *activité du système nerveux parasympathique durant une session d'exercice en fractionné chez l'insuffisant*

*cardiaque chronique : apport de l'étude de la sensibilité du baroréflexe spontané (BRS), fait actuellement l'objet d'une demande de financement et sera déposé au CPP dans le courant de l'année 2019. La prescription du HIIT pourrait dans un second temps être transposable à domicile pour la poursuite d'un tel programme en autonomie sur du long terme. Ainsi cette étude ouvrira le champ à d'autres perspectives de recherche notamment sur l'impact à plus long terme sur la mortalité qui reste à évaluer.*

Au niveau fondamental, notre projet chez la souris à FEVG altérée comporte en fait trois volets : le premier volet de ce vaste projet (présenté précédemment) est toujours en cours et concerne la question du délai entre l'évènement aigu amenant à une diminution significative de la FEVG et le début de l'entraînement. Dans un second temps, nous souhaiterions mettre en balance la question de l'intensité de l'entraînement. Le HIIT exerce un plus fort stimulus cardiovasculaire et musculaire, et amène sans doute à des adaptations architecturales supérieures au niveau du CM, comparé à un entraînement de type continu. Enfin dans un troisième volet, nous étudierons les interactions entre l'entraînement et la médication. Dans l'ICC, l'association de médicaments comme les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC), et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA-II) rendent difficile l'augmentation de la fréquence cardiaque et du profil tensionnel à l'effort. On pourrait alors se demander si les adaptations hémodynamiques après un programme de réentraînement sont optimales puisque le système cardiovasculaire n'est sollicité que sur une petite réserve car « bridé » en quelque sorte par la médication. Ainsi l'association exercice et médicament est-elle synergique ou au contraire limitante ? L'étude de l'interaction médicamenteuse avec un programme de réentraînement à l'effort permettrait d'émettre de nouvelles hypothèses sur l'optimisation des traitements chez le patient IC pratiquant une activité physique régulière.

Afin d'élargir nos propos sur la rééducation cardiovasculaire de demain, au-delà des adaptations physiologiques ou histologiques, le véritable point noir de la réadaptation est la non-poursuite des

activités physiques à la sortie des SSR pour au moins 50% des patients. Favoriser l'observance d'une pratique physique régulière reste donc le véritable challenge des années à venir. L'utilisation des outils connectés, des applications, et l'ouverture des centres SSR vers des activités nouvelles (danses, tai-chi, jeux, ...) et vers du télé-monitoring permettrait de lutter contre l'inactivité physique des patients en favorisant leur adhésion. Dans ce cadre, la notion de « plaisir » de pratiquer est indispensable car garant d'une activité physique régulière. Dans les années 90', Claire Perrin montrait que ce qui sous-tendait la pratique sportive chez les adultes n'était pas « *l'application raisonnable de préceptes hygiéniques, mais plutôt le plaisir qu'ils tiraient de cette pratique. A l'inverse, ceux qui mettent en avant la nécessité médicale de l'exercice physique ne le pratiquent pas régulièrement* » [255]. La notion de « plaisir de pratiquer » reste donc cruciale et doit être mise en avant en SSR dès la phase II. Même si les messages de Santé doivent toujours encourager la pratique, ils ne peuvent constituer une position unique, il semble surtout nécessaire de travailler au niveau motivationnel. Dans le champ de l'éducation physique et sportive, Didier Delignères place cette relation de plaisir à la pratique des activités physiques au centre des enseignements et la considère « *comme l'acquisition fondamentale, conditionnant toutes les autres acquisitions, leur réinvestissement, et en définitive leur utilité sociale* » (et sanitaire) [256].



## Partie 5 : Bibliographie

1. Mosterd A, Hoes AW: **Clinical epidemiology of heart failure.** *Heart* 2007, **93**:1137-1146.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ: **Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.** *JAMA* 2003, **289**:194-202.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH: **Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study.** *Eur Heart J* 2004, **25**:1614-1619.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, Investigators E: **Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study.** *Eur J Heart Fail* 2002, **4**:531-539.
5. Franzin-Garrec M: **L'insuffisance cardiaque. Une maladie chronique en augmentation alarmante.** *Soins* 2013, **774**:25.
6. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, Alla F, Allemand H, Bauters C, Drici MD, et al: **Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study.** *Arch Cardiovasc Dis* 2014, **107**:158-168.
7. **Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).** *Lancet* 1999, **353**:2001-2007.
8. Coumel P, Maison-Blanche P: **Complex dynamics of cardiac arrhythmias.** *Chaos* 1991, **1**:335-342.
9. Buch AN, Coote JH, Townend JN: **Mortality, cardiac vagal control and physical training-- what's the link?** *Exp Physiol* 2002, **87**:423-435.
10. Floras JS, Ponikowski P: **The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction.** *Eur Heart J* 2015, **36**:1974-1982b.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al: **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** *Eur Heart J* 2016, **37**:2129-2200.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al: **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.** *Circulation* 2013, **128**:1810-1852.
13. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Primary P, Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Howlett JG, Fremes SE, Al-Hesayen A, Heckman GA, Ducharme A, Estrella-Holder E, et al: **The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization.** *Can J Cardiol* 2014, **30**:249-263.
14. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL: **Improvements in heart rate variability with exercise therapy.** *Can J Cardiol* 2010, **26**:303-312.
15. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF, Chien MY: **Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review.** *Biomed Res Int* 2015, **2015**:591708.
16. Downing J, Balady GJ: **The role of exercise training in heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2011, **58**:561-569.
17. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC: **Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).** *BMJ* 2004, **328**:189.
18. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS: **Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis.** *Eur J Heart Fail* 2010, **12**:706-715.

19. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, et al: **Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study.** *Circulation* 2007, **115**:3086-3094.
20. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, Larsen AI, Hole T, Mezzani A, Van Craenenbroeck EM, et al: **High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.** *Circulation* 2017, **135**:839-849.
21. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, Gales C, Vaccaro A, Bousquet M, Galinier M, et al: **High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure.** *Med Sci Sports Exerc* 2013, **45**:1861-1867.
22. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, et al: **Evidence for cardiomyocyte renewal in humans.** *Science* 2009, **324**:98-102.
23. Mias C, Genet G, Pathak A, Senard JM, Gales C: **[Adult resident cardiomyocytes wake up: new axis for cardiac tissue regeneration].** *Med Sci (Paris)* 2012, **28**:1103-1109.
24. Cai MX, Shi XC, Chen T, Tan ZN, Lin QQ, Du SJ, Tian ZJ: **Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model.** *Life Sci* 2016, **149**:1-9.
25. Vujic A, Lerchenmuller C, Wu TD, Guillemier C, Rabolli CP, Gonzalez E, Senyo SE, Liu X, Guerquin-Kern JL, Steinhauser ML, et al: **Exercise induces new cardiomyocyte generation in the adult mammalian heart.** *Nat Commun* 2018, **9**:1659.
26. Dolgin M AN, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association.: **Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. . 9th ed Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.**
27. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JG, et al: **Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions.** *JACC Heart Fail* 2014, **2**:97-112.
28. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM: **National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008.** *JAMA* 2011, **306**:1669-1678.
29. Irizarry Pagan EE, Vargas PE, Lopez-Candales A: **The clinical dilemma of heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology and management for physicians.** *Postgrad Med J* 2016, **92**:346-355.
30. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, Lewis GD: **Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O2 Pathway Analysis.** *Circulation* 2018, **137**:148-161.
31. Andrade DC, Arce-Alvarez A, Toledo C, Diaz HS, Lucero C, Quintanilla RA, Schultz HD, Marcus NJ, Amann M, Del Rio R: **Revisiting the physiological effects of exercise training on autonomic regulation and chemoreflex control in heart failure: does ejection fraction matter?** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018, **314**:H464-H474.
32. Palau P, Nunez E, Dominguez E, Sanchis J, Nunez J: **Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review.** *Eur J Prev Cardiol* 2016, **23**:4-13.
33. Suchy C, Massen L, Rognum O, Van Craenenbroeck EM, Beckers P, Kraigher-Krainer E, Linke A, Adams V, Wisloff U, Pieske B, Halle M: **Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial.** *Eur J Prev Cardiol* 2014, **21**:18-25.
34. De Peretti C PC, Tuppin P, Iliou MC, Juillièrè Y, Gabet A.: **Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte : apports des enquêtes déclaratives "Handicap Santé".** *Bull Epidémiol Hebd* 2014, **9-10**:172-181.

35. Gabet A, Juilliere Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olie V: **National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012.** *Eur J Heart Fail* 2015, **17**:583-590.
36. CNAM: **CNAM Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime Général. Point de repère.** 2012, **38**:1-14.
37. Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Briancon S, Zannad F: **[Management, cost and mortality of a cohort of patients with advanced heart failure (the EPICAL study)].** *Therapie* 2001, **56**:5-10.
38. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB: **Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001.** *Heart* 2003, **89**:615-620.
39. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, et al: **EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot).** *Eur J Heart Fail* 2013, **15**:808-817.
40. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, et al: **Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies.** *Eur Heart J* 2013, **34**:1404-1413.
41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, et al: **2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.** *J Am Coll Cardiol* 2016, **68**:1476-1488.
42. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, et al: **Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.** *N Engl J Med* 2014, **371**:993-1004.
43. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, et al: **Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association.** *Eur Heart J* 2007, **28**:2256-2295.
44. Alonso C, Ritter P, Leclercq C, Mabo P, Bailleul C, Daubert JC, Group MS: **Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate variability in patients with chronic systolic heart failure and intraventricular conduction delay.** *Am J Cardiol* 2003, **91**:1144-1147.
45. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, Pastori F, Fratini S, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A: **Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2005, **46**:1875-1882.
46. Cundrle I, Jr., Johnson BD, Rea RF, Scott CG, Somers VK, Olson LJ: **Modulation of ventilatory reflex control by cardiac resynchronization therapy.** *J Card Fail* 2015, **21**:367-373.
47. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J, et al: **Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure.** *Eur Heart J* 2011, **32**:847-855.
48. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: **Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats.** *Circulation* 2004, **109**:120-124.
49. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T: **Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein.** *Circulation* 2005, **112**:164-170.

50. Kirsch ML, L. Dilly MP. et al.: **L'assistance ventriculaire gauche en alternative à la transplantation : un changement de paradigme pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale.** *Sang Thrombose Vaisseaux* 2014, **26**, no 1 : 6-14.
51. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V: **Heart transplantation outcomes in patients with continuous-flow left ventricular assist device-related complications.** *J Heart Lung Transplant* 2015, **34**:75-81.
52. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI: **Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007.** *J Heart Lung Transplant* 2007, **26**:769-781.
53. biomédecine. Adl: **Greffe cardiaque.** <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/03-coeur/synthesehtm> 2012.
54. Nytroen K, Gullestad L: **Exercise after heart transplantation: An overview.** *World J Transplant* 2013, **3**:78-90.
55. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ: **Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis.** *Cardiology* 2011, **120**:27-35.
56. Vaseghi M, Shivkumar K: **The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death.** *Prog Cardiovasc Dis* 2008, **50**:404-419.
57. Thornton JM, Guz A, Murphy K, Griffith AR, Pedersen DL, Kardos A, Leff A, Adams L, Casadei B, Paterson DJ: **Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans.** *J Physiol* 2001, **533**:823-836.
58. Longhurst J: **Neural regulation of the cardiovascular system in Fundamental Neuroscience.** *Larry Square* 2008:p. 829-854.
59. Sevoz-Couche C, Brouillard C, Camus F, Laude D, De Boer SF, Becker C, Benoliel JJ: **Involvement of the dorsomedial hypothalamus and the nucleus tractus solitarii in chronic cardiovascular changes associated with anxiety in rats.** *J Physiol* 2013, **591**:1871-1887.
60. Verberne AJ, Lam W, Owens NC, Sartor D: **Supramedullary modulation of sympathetic vasomotor function.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997, **24**:748-754.
61. McKlveen JM, Myers B, Herman JP: **The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic, neuroendocrine and behavioural responses to stress.** *J Neuroendocrinol* 2015, **27**:446-456.
62. Barman SM, Yates BJ: **Deciphering the Neural Control of Sympathetic Nerve Activity: Status Report and Directions for Future Research.** *Front Neurosci* 2017, **11**:730.
63. Kingma JG, Simard D, Rouleau JR: **Influence of cardiac nerve status on cardiovascular regulation and cardioprotection.** *World J Cardiol* 2017, **9**:508-520.
64. Somers VK, Mark AL, Abboud FM: **Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans.** *J Clin Invest* 1991, **87**:1953-1957.
65. Despas F: **Chemoreflexes : de la physiologie à leur application pratique.** *mt cardio* 2006, **2 (3) : 321-7.**
66. Rotto DM, Kaufman MP: **Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents.** *J Appl Physiol (1985)* 1988, **64**:2306-2313.
67. McCord JL, Kaufman MP: **Reflex Autonomic Responses Evoked by Group III and IV Muscle Afferents.** In *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Edited by Kruger L, Light AR. Boca Raton, FL; 2010: *Frontiers in Neuroscience*].
68. Nikolaev VO, Moshkov A, Lyon AR, Miragoli M, Novak P, Paur H, Lohse MJ, Korchev YE, Harding SE, Gorelik J: **Beta2-adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation.** *Science* 2010, **327**:1653-1657.
69. Conraads VM, Van Craenenbroeck EM, De Maeyer C, Van Berendoncks AM, Beckers PJ, Vrints CJ: **Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure: role of exercise training.** *Heart Fail Rev* 2013, **18**:65-77.

70. Kishi T, Hirooka Y: **Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure.** *Cardiol Res Pract* 2012, **2012**:847172.
71. Leenen FH: **Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure.** *Circ Res* 2007, **101**:221-223.
72. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: **Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators.** *Lancet* 1998, **351**:478-484.
73. Zucker IH, Wang W: **Modulation of baroreflex and baroreceptor function in experimental heart failure.** *Basic Res Cardiol* 1991, **86 Suppl 3**:133-148.
74. Tu H, Zhang L, Tran TP, Muelleman RL, Li YL: **Reduced expression and activation of voltage-gated sodium channels contributes to blunted baroreflex sensitivity in heart failure rats.** *J Neurosci Res* 2010, **88**:3337-3349.
75. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N, Lebrin M, Galinier M, Senard JM, Lambert G, Esler M, Pathak A: **Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure.** *J Hypertens* 2012, **30**:753-760.
76. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: **Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis.** *Circulation* 2001, **103**:967-972.
77. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ: **Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure.** *Circulation* 2001, **104**:544-549.
78. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK: **Chemoreflexes--physiology and clinical implications.** *Acta Physiol Scand* 2003, **177**:377-384.
79. Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, Franchitto N, Galinier M, Senard JM, Pathak A: **Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation.** *J Hypertens* 2009, **27**:1849-1854.
80. Malliani A, Montano N: **Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions.** *Hypertension* 2002, **39**:63-68.
81. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS: **Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, **280**:H969-976.
82. Notarius CF, Millar PJ, Murai H, Morris BL, Marzolini S, Oh P, Floras JS: **Divergent muscle sympathetic responses to dynamic leg exercise in heart failure and age-matched healthy subjects.** *J Physiol* 2015, **593**:715-722.
83. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A: **Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes.** *Int J Cardiol* 2008, **130**:3-10.
84. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS: **Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography.** *Circulation* 2001, **104**:1911-1916.
85. Myers J, Hadley D, Oswald U, Bruner K, Kottman W, Hsu L, Dubach P: **Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure.** *Am Heart J* 2007, **153**:1056-1063.
86. Schwartz PJ, De Ferrari GM: **Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure.** *Heart Fail Rev* 2011, **16**:101-107.
87. Bibevski S, Dunlap ME: **Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure.** *Heart Fail Rev* 2011, **16**:129-135.

88. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW: **Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2003, **42**:1226-1233.
89. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P: **Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects.** *Circulation* 1994, **89**:2634-2640.
90. Lambert EA, Rice T, Eikelis N, Straznicky NE, Lambert GW, Head GA, Hensman C, Schlaich MP, Dixon JB: **Sympathetic activity and markers of cardiovascular risk in nondiabetic severely obese patients: the effect of the initial 10% weight loss.** *Am J Hypertens* 2014, **27**:1308-1315.
91. Parati G, Esler M: **The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure.** *Eur Heart J* 2012, **33**:1058-1066.
92. Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Esler MD, Lambert GW: **Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance.** *Curr Diabetes Rev* 2010, **6**:58-67.
93. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD: **Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2007, **49**:1625-1631.
94. Rowley JA, Badr MS: **Central Sleep Apnea in Patients with Congestive Heart Failure.** *Sleep Med Clin* 2017, **12**:221-227.
95. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, et al: **Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP).** *Circulation* 2007, **115**:3173-3180.
96. Casas-Aparicio G, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Abasta-Jimenez M, Keirns-Davies C, Rebollar-Gonzalez V: **The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension.** *Transplant Proc* 2010, **42**:3524-3528.
97. Jehn M, Schmidt-Trucksass A, Schuster T, Weis M, Hanssen H, Halle M, Koehler F: **Daily walking performance as an independent predictor of advanced heart failure: Prediction of exercise capacity in chronic heart failure.** *Am Heart J* 2009, **157**:292-298.
98. Negrao CE, Middlekauff HR: **Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure.** *Heart Fail Rev* 2008, **13**:51-60.
99. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, Senard JM, Guiraud T: **Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients.** *Ann Phys Rehabil Med* 2017, **60**:27-35.
100. Gamelin FX, Berthoin S, Sayah H, Libersa C, Bosquet L: **Effect of training and detraining on heart rate variability in healthy young men.** *Int J Sports Med* 2007, **28**:564-570.
101. van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK: **Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure.** *Circulation* 1997, **95**:1449-1454.
102. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS: **Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects.** *Eur Heart J* 1999, **20**:880-887.
103. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF: **Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile.** *J Am Coll Cardiol* 2001, **38**:1782-1787.
104. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G: **Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man.** *Clin Sci (Lond)* 1997, **92**:285-289.
105. Patel HC, Rosen SD, Lindsay A, Hayward C, Lyon AR, di Mario C: **Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management.** *Int J Cardiol* 2013, **170**:107-117.

106. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysohoou C, Charakida M, Trikas A, Siasou Z, Limperi M, Papadimitriou ED, Papavassiliou AG, Stefanadis C: **Predictive value of biomarkers in patients with heart failure.** *Curr Med Chem* 2012, **19**:2534-2547.
107. Esler MD, Wallin G, Dorward PK, Eisenhofer G, Westerman R, Meredith I, Lambert G, Cox HS, Jennings G: **Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans.** *Am J Physiol* 1991, **260**:R817-823.
108. Chang PC, van der Krogt JA, van Brummelen P: **Demonstration of neuronal and extraneuronal uptake of circulating norepinephrine in the forearm.** *Hypertension* 1987, **9**:647-653.
109. Esler M, Jackman G, Bobik A, Kelleher D, Jennings G, Leonard P, Skews H, Korner P: **Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans.** *Life Sci* 1979, **25**:1461-1470.
110. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinac P, Sambuceti G, Unlu M, Estorch M, Banerjee G, Jacobson AF: **I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, **35**:535-546.
111. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, et al.: **Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy.** *Circulation* 1988, **78**:1192-1199.
112. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Rande JL, Delahaye N, Fumey R, Castaigne A, Syrota A: **Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart.** *J Nucl Med* 1999, **40**:224-231.
113. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Knol RJ, Verberne HJ: **Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac (123)I-mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation.** *Neth Heart J* 2016, **24**:701-708.
114. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G: **Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans.** *Hypertension* 1988, **12**:214-222.
115. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G: **How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life.** *J Hypertens* 2000, **18**:7-19.
116. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** *Circulation* 1996, **93**:1043-1065.
117. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, et al: **Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients.** *Circulation* 2003, **107**:565-570.
118. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C: **Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure.** *Am J Cardiol* 1989, **64**:1162-1167.
119. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH: **Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect.** *Circulation* 2001, **103**:1977-1983.
120. Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Gobbi E, Fanfulla F: **Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, **290**:H424-433.
121. Strano S, Lino S, Calcagnini G, Di Virgilio V, Ciardo R, Cerutti S, Calcagnini G, Caselli G: **Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes.** *Med Sci Sports Exerc* 1998, **30**:215-219.
122. Malpas SC: **Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, **282**:H6-20.

123. Martelli D, Silvani A, McAllen RM, May CN, Ramchandra R: **The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014, **307**:H1005-1012.
124. De Jong MJ, Randall DC: **Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure.** *J Cardiovasc Nurs* 2005, **20**:186-195; quiz 196-187.
125. Chalencon S, Busso T, Lacour JR, Garet M, Pichot V, Connes P, Gabel CP, Roche F, Barthelemy JC: **A model for the training effects in swimming demonstrates a strong relationship between parasympathetic activity, performance and index of fatigue.** *PLoS One* 2012, **7**:e52636.
126. Gamero LG, Vila J, Palacios F: **Wavelet transform analysis of heart rate variability during myocardial ischaemia.** *Med Biol Eng Comput* 2002, **40**:72-78.
127. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, Costes F, Quintin L, Lacour JR, Barthelemy JC: **Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes.** *J Appl Physiol (1985)* 1999, **86**:1081-1091.
128. Stein PK, Rich MW, Rottman JN, Kleiger RE: **Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure.** *Am Heart J* 1995, **129**:975-981.
129. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R: **Heart rate variability today.** *Prog Cardiovasc Dis* 2012, **55**:321-331.
130. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP: **Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure.** *Eur Heart J* 2000, **21**:475-482.
131. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: **Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt.** *Circulation* 1994, **90**:1826-1831.
132. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T: **Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure.** *N Engl J Med* 1984, **311**:819-823.
133. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN: **Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.** *N Engl J Med* 1991, **325**:293-302.
134. Villacorta H, Mesquita ET: **Prognostic factors in patients with congestive heart failure.** *Arq Bras Cardiol* 1999, **72**:343-362.
135. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ: **Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction.** *Br Heart J* 1992, **67**:129-137.
136. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, Nevo E, Berger RD: **Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure).** *Am J Cardiol* 2002, **90**:24-28.
137. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Bohm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJS, de Boer RA, de Keulenaer GW, Filippatos GS, et al: **The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.** *Eur J Heart Fail* 2017, **19**:1361-1378.
138. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, Lancet Physical Activity Series Working G: **Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy.** *Lancet* 2012, **380**:219-229.
139. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP: **Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure.** *Circulation* 1982, **65**:1213-1223.



140. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR: **Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure.** *Circulation* 1991, **83**:778-786.
141. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS: **Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers.** *Circulation* 2005, **111**:2313-2318.
142. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Reina G: **Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study.** *J Card Fail* 2010, **16**:799-805.
143. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, Chase P, Guazzi M, Peberdy MA: **A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure.** *Am Heart J* 2008, **156**:1177-1183.
144. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K: **Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise.** *J Am Coll Cardiol* 1996, **28**:1567-1572.
145. Prado DM, Rocco EA, Silva AG, Rocco DF, Pacheco MT, Furlan V: **Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review.** *Braz J Med Biol Res* 2016, **49**.
146. Kokkinos PF, Choucair W, Graves P, Papademetriou V, Ellahham S: **Chronic heart failure and exercise.** *Am Heart J* 2000, **140**:21-28.
147. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, Hashimoto K, Chiba M, Hiramori K: **Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure.** *Am Heart J* 1994, **128**:1164-1169.
148. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB: **Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure.** *Circulation* 1993, **87**:470-475.
149. Godard MP, Whitman SA, Song YH, Delafontaine P: **Skeletal muscle molecular alterations precede whole-muscle dysfunction in NYHA Class II heart failure patients.** *Clin Interv Aging* 2012, **7**:489-497.
150. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM: **Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015, **308**:H792-802.
151. Adams KF, Jr., Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Pina IL, Miller AB, Chiong JR, Dunlap SH, Cotts WG, et al: **Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry.** *Am Heart J* 2009, **157**:926-932.
152. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W: **Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction.** *Acta Cardiol* 2017:1-9.
153. Gstrein C, Meyer M, Anabitarte P: **Iron substitution in the treatment of chronic heart failure.** *Swiss Med Wkly* 2017, **100**:w14453.
154. Ucay O, Pouche M, Guiraud T, Besnier F, Pathak A, Labrunee M: **Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation.** *Ann Phys Rehabil Med* 2017, **60**:2-5.
155. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, Meers GM, Ruebel M, Laughlin MH, Dellsperger KC, et al: **Simvastatin impairs exercise training adaptations.** *J Am Coll Cardiol* 2013, **62**:709-714.
156. Kelly JP, Dunning A, Schulte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, Cooper LS, Keteyian SJ, Kitzman DW, Pina IL, et al: **Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION.** *JACC Heart Fail* 2016, **4**:617-624.

157. Carré FC-S, A.: **Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires.** Elsevier Masson 2009.
158. Nakano T, Tominaga R, Nagano I, Okabe H, Yasui H: **Pulsatile flow enhances endothelium-derived nitric oxide release in the peripheral vasculature.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, **278**:H1098-1104.
159. Fu Q, Levine BD: **Exercise and the autonomic nervous system.** *Handb Clin Neurol* 2013, **117**:147-160.
160. Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, Sinoway LI: **Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure.** *Circulation* 1991, **84**:2034-2039.
161. Koba S, Hisatome I, Watanabe T: **Central command dysfunction in rats with heart failure is mediated by brain oxidative stress and normalized by exercise training.** *J Physiol* 2014, **592**:3917-3931.
162. Strange S, Secher NH, Pawelczyk JA, Karpakka J, Christensen NJ, Mitchell JH, Saltin B: **Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man.** *J Physiol* 1993, **470**:693-704.
163. Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA: **Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans.** *J Physiol* 2011, **589**:5299-5309.
164. Negro CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR: **Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, **280**:H1286-1292.
165. Kim JK, Sala-Mercado JA, Rodriguez J, Scislo TJ, O'Leary DS: **Arterial baroreflex alters strength and mechanisms of muscle metaboreflex during dynamic exercise.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, **288**:H1374-1380.
166. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S: **Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective.** *Exp Physiol* 2006, **91**:37-49.
167. Kim JK, Sala-Mercado JA, Hammond RL, Rodriguez J, Scislo TJ, O'Leary DS: **Attenuated arterial baroreflex buffering of muscle metaboreflex in heart failure.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, **289**:H2416-2423.
168. Nobrega AC, O'Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A: **Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents.** *Biomed Res Int* 2014, **2014**:478965.
169. Stickland MK, Miller JD, Smith CA, Dempsey JA: **Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure.** *Circ Res* 2007, **100**:1371-1378.
170. Allen AM: **Angiotensin AT1 receptor-mediated excitation of rat carotid body chemoreceptor afferent activity.** *J Physiol* 1998, **510 ( Pt 3)**:773-781.
171. Ding Y, Li YL, Zimmerman MC, Schultz HD: **Elevated mitochondrial superoxide contributes to enhanced chemoreflex in heart failure rabbits.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010, **298**:R303-311.
172. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D: **Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2015, **182**:476-486.
173. Ansoorge EJ, Augustyniak RA, Perinot ML, Hammond RL, Kim JK, Sala-Mercado JA, Rodriguez J, Rossi NF, O'Leary DS: **Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, **288**:H1381-1388.
174. Pearson MJ, Smart NA: **Exercise therapy and autonomic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis.** *Heart Fail Rev* 2018, **23**:91-108.

175. Pietila M, Malminiemi K, Vesalainen R, Jartti T, Teras M, Nagren K, Lehtikainen P, Voipio-Pulkki LM: **Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac (11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization.** *J Nucl Med* 2002, **43**:773-779.
176. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE: **Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion.** *N Engl J Med* 2000, **343**:1355-1361.
177. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S, Functional E, Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of C: **Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation.** *Arch Intern Med* 2006, **166**:2329-2334.
178. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS, American Heart A, et al: **Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.** *Circulation* 2005, **111**:369-376.
179. Smart N, Marwick TH: **Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity.** *Am J Med* 2004, **116**:693-706.
180. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, et al: **Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.** *JAMA* 2009, **301**:1439-1450.
181. Whellan DJ, Nigam A, Arnold M, Starr AZ, Hill J, Fletcher G, Ellis SJ, Cooper L, Onwuanyi A, Chandler B, et al: **Benefit of exercise therapy for systolic heart failure in relation to disease severity and etiology-findings from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training study.** *Am Heart J* 2011, **162**:1003-1010.
182. Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Meyer P, Theberge-Julien G, Galinier M, Nozza A, Lambert J, Rheume E, et al: **A single bout of high-intensity interval exercise does not increase endothelial or platelet microparticles in stable, physically fit men with coronary heart disease.** *Can J Cardiol* 2013, **29**:1285-1291.
183. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard F, Bosquet L: **Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease.** *Eur J Appl Physiol* 2010, **108**:733-740.
184. Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L: **Acute Responses to High-Intensity Intermittent Exercise in CHD Patients.** *Med Sci Sports Exerc* 2011, **43**:211-217.
185. Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, Bosquet L, Mansour A, Gayda M: **Acute responses to intermittent and continuous exercise in heart failure patients.** *Can J Cardiol* 2013, **29**:466-471.
186. Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, Bosquet L, Fortier A, Juneau M, White M, Nigam A: **High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization.** *J Card Fail* 2012, **18**:126-133.
187. Lewinter C, Doherty P, Gale CP, Crouch S, Stirk L, Lewin RJ, LeWinter MM, Ades PA, Kober L, Bland JM: **Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013.** *Eur J Prev Cardiol* 2015, **22**:1504-1512.
188. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, Poulin MF, Avery E, Collado FM, Kaplan J, Richardson D, Powell LH: **Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure.** *Am J Cardiol* 2016, **117**:1135-1143.
189. Tabet JY, Meurin P, Beauvais F, Weber H, Renaud N, Thabut G, Cohen-Solal A, Logeart D, Ben Driss A: **Absence of exercise capacity improvement after exercise training program: a**

- strong prognostic factor in patients with chronic heart failure.** *Circ Heart Fail* 2008, **1**:220-226.
190. Uddin J, Zwisler AD, Lewinter C, Moniruzzaman M, Lund K, Tang LH, Taylor RS: **Predictors of exercise capacity following exercise-based rehabilitation in patients with coronary heart disease and heart failure: A meta-regression analysis.** *Eur J Prev Cardiol* 2016, **23**:683-693.
191. Neuffer PD: **The effect of detraining and reduced training on the physiological adaptations to aerobic exercise training.** *Sports Med* 1989, **8**:302-320.
192. Ostman C, Jewiss D, Smart NA: **The Effect of Exercise Training Intensity on Quality of Life in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Cardiology* 2017, **136**:79-89.
193. Ismail H, McFarlane JR, Dieberg G, Smart NA: **Exercise training program characteristics and magnitude of change in functional capacity of heart failure patients.** *Int J Cardiol* 2014, **171**:62-65.
194. Vromen T, Kraal JJ, Kuiper J, Spee RF, Peek N, Kemps HM: **The influence of training characteristics on the effect of aerobic exercise training in patients with chronic heart failure: A meta-regression analysis.** *Int J Cardiol* 2016, **208**:120-127.
195. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, Kraus WE, Brawner CA, O'Connor CM, Whellan DJ, Cooper LS, Fleg JL, Kitzman DW, et al: **Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2012, **60**:1899-1905.
196. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik ML, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL: **Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity?** *Eur J Heart Fail* 2013, **15**:1113-1121.
197. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S: **Exercise-based rehabilitation for heart failure.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003331.
198. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, Fine LJ, Howlett JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, et al: **Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.** *JAMA* 2009, **301**:1451-1459.
199. Jewiss D, Ostman C, Smart NA: **The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2016, **221**:674-681.
200. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, Allen J, Levinger I: **The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2017, **227**:413-423.
201. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F: **Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2013, **166**:352-358.
202. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F: **Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2013, **167**:80-86.
203. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G: **Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2013, **167**:1502-1507.
204. Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, Lambrinou E, Coats AJ, Schmid JP, Corra U, Agostoni P, Dickstein K, Seferovic PM, et al: **Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls.** *Int J Cardiol* 2016, **220**:408-413.
205. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, Franklin BA, Gordon NF, Thomas RJ, Tomaselli GF, Yancy CW, American Heart Association Science A, Coordinating C: **Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association.** *Circulation* 2011, **124**:2951-2960.
206. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, et al: **Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2013, **128**:873-934.

207. Piotrowicz E, Piotrowski W, Piotrowicz R: **Positive Effects of the Reversion of Depression on the Sympathovagal Balance after Telerehabilitation in Heart Failure Patients.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016, **21**:358-368.
208. Verheijden Klompstra L, Jaarsma T, Stromberg A: **Exergaming in older adults: a scoping review and implementation potential for patients with heart failure.** *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014, **13**:388-398.
209. Jaarsma T, Klompstra L, Ben Gal T, Boyne J, Vellone E, Back M, Dickstein K, Fridlund B, Hoes A, Piepoli MF, et al: **Increasing exercise capacity and quality of life of patients with heart failure through Wii gaming: the rationale, design and methodology of the HF-Wii study; a multicentre randomized controlled trial.** *Eur J Heart Fail* 2015, **17**:743-748.
210. Médecins CNDlOd: **Santé Connectée.** <https://wwwconseil-nationalmedecinfr/sites/default/files/medecins-sante-connecteepdf> 2015.
211. Froment R: **Précis de clinique cardiovasculaire.** Masson 1962.
212. Lenègre J: **Maladies de l'appareil cardiovasculaire.** Flammarion 1968.
213. Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME: **Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function.** *Circulation* 1979, **60**:1519-1526.
214. Koch M, Douard H, Broustet JP: **The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure.** *Chest* 1992, **101**:231S-235S.
215. Meyer K, Foster C, Georgakopoulos N, Hajric R, Westbrook S, Ellestad A, Tilman K, Fitzgerald D, Young H, Weinstein H, Roskamm H: **Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure.** *Am J Cardiol* 1998, **82**:1382-1387.
216. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, Lehmann M, Roskamm H: **Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures.** *Med Sci Sports Exerc* 1997, **29**:306-312.
217. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, Essfeld D, Roskamm H: **Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training.** *Eur Heart J* 1996, **17**:1040-1047.
218. Ugata Y, Wada H, Sakakura K, Ibe T, Ito M, Ikeda N, Fujita H, Momomura SI: **High-Intensity Interval Training for Severe Left Ventricular Dysfunction Treated with Left Ventricular Assist Device.** *Int Heart J* 2018, **59**:216-219.
219. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM: **Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions.** *Am J Cardiol* 2013, **111**:1466-1469.
220. Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D: **Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis.** *Int J Cardiol* 2016, **221**:867-876.
221. Stoylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen O: **Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF--rationale and design.** *Eur J Prev Cardiol* 2012, **19**:813-821.
222. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, et al: **Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.** *Eur J Heart Fail* 2011, **13**:347-357.
223. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Doherty P, Dugmore D, Halle M, Writing Group E: **Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III).** *Eur J Prev Cardiol* 2012, **19**:1333-1356.
224. Pavy B, Iliou MC, Verges-Patois B, Brion R, Monpere C, Carre F, Aeberhard P, Argouach C, Borgne A, Consoli S, et al: **French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults.** *Arch Cardiovasc Dis* 2012, **105**:309-328.

225. Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M: **Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure?** *Heart Fail Rev* 2013, **18**:95-105.
226. Koufaki P, Mercer TH, George KP, Nolan J: **Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness.** *J Rehabil Med* 2014, **46**:348-356.
227. Verges B, Patois-Verges B, Cohen M, Lucas B, Galland-Jos C, Casillas JM: **Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in Type 2 diabetic patients with coronary artery disease.** *Diabet Med* 2004, **21**:889-895.
228. Samayoa L, Grace SL, Gravely S, Scott LB, Marzolini S, Colella TJ: **Sex differences in cardiac rehabilitation enrollment: a meta-analysis.** *Can J Cardiol* 2014, **30**:793-800.
229. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H: **Gender differences of atrial and ventricular remodeling and autonomic tone in nonelite athletes.** *Am J Cardiol* 2011, **108**:1489-1495.
230. Boriani G, Lorenzetti S, Cerbai E, Oreto G, Bronzetti G, Malavasi VL, Biffi A, Padeletti L, Botto G, Diemberger I: **The effects of gender on electrical therapies for the heart: physiology, epidemiology, and access to therapies.** *Europace* 2017, **19**:1418-1426.
231. Freyssin C, Jr., Blanc P, Verkindt C, Maunier S, Prieur F: **Effect of long-term physical activity practice after cardiac rehabilitation on some risk factors.** *Int J Rehabil Res* 2011, **34**:357-359.
232. Guiraud T, Granger R, Gremeaux V, Bousquet M, Richard L, Soukarie L, Babin T, Labrunee M, Sanguignol F, Bosquet L, et al: **Telephone support oriented by accelerometric measurements enhances adherence to physical activity recommendations in noncompliant patients after a cardiac rehabilitation program.** *Arch Phys Med Rehabil* 2012, **93**:2141-2147.
233. Guiraud T, Granger R, Gremeaux V, Bousquet M, Richard L, Soukarie L, Babin T, Labrunee M, Bosquet L, Pathak A: **Accelerometer as a tool to assess sedentarity and adherence to physical activity recommendations after cardiac rehabilitation program.** *Ann Phys Rehabil Med* 2012, **55**:312-321.
234. Stanley J, Peake JM, Buchheit M: **Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription.** *Sports Med* 2013, **43**:1259-1277.
235. Hautala AJ, Kiviniemi AM, Tulppo MP: **Individual responses to aerobic exercise: the role of the autonomic nervous system.** *Neurosci Biobehav Rev* 2009, **33**:107-115.
236. Hautala AJ, Makikallio TH, Kiviniemi A, Laukkanen RT, Nissila S, Huikuri HV, Tulppo MP: **Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, **285**:H1747-1752.
237. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, et al: **International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis.** *JAMA* 2006, **295**:180-189.
238. Labrunee M, Boned A, Granger R, Bousquet M, Jordan C, Richard L, Garrigues D, Gremeaux V, Senard JM, Pathak A, Guiraud T: **Improved Walking Claudication Distance with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: An Old Treatment with a New Indication in Patients with Peripheral Artery Disease.** *Am J Phys Med Rehabil* 2015, **94**:941-949.
239. Besnier F, Senard JM, Gremeaux V, Riedel M, Garrigues D, Guiraud T, Labrunee M: **The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study.** *Trials* 2017, **18**:373.
240. Dague E, Genet G, Lachaize V, Guilbeau-Frugier C, Fauconnier J, Mias C, Payre B, Chopinet L, Alsteens D, Kasas S, et al: **Atomic force and electron microscopic-based study of sarcolemmal surface of living cardiomyocytes unveils unexpected mitochondrial shift in heart failure.** *J Mol Cell Cardiol* 2014, **74**:162-172.

241. Kemi OJ, Hoydal MA, Macquaide N, Haram PM, Koch LG, Britton SL, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U: **The effect of exercise training on transverse tubules in normal, remodeled, and reverse remodeled hearts.** *J Cell Physiol* 2011, **226**:2235-2243.
242. Mahmoodzadeh S, Fliegner D, Dworatzek E: **Sex differences in animal models for cardiovascular diseases and the role of estrogen.** *Handb Exp Pharmacol* 2012:23-48.
243. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisloff U, Ellingsen O: **Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy.** *J Appl Physiol (1985)* 2002, **93**:1301-1309.
244. Shave R, Oxborough D: **Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays.** *Prog Cardiovasc Dis* 2012, **54**:407-415.
245. Carre F: **[News in sport's cardiology: too much sport harmful for the heart?].** *Presse Med* 2015, **44**:812-820.
246. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, Warburton D, Jones L, Clark AM: **A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling.** *Trials* 2011, **12**:92.
247. Zhang YM, Lu Y, Tang Y, Yang D, Wu HF, Bian ZP, Xu JD, Gu CR, Wang LS, Chen XJ: **The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.** *Disabil Rehabil* 2016, **38**:268-276.
248. Garza MA, Wason EA, Zhang JQ: **Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction.** *World J Cardiol* 2015, **7**:52-64.
249. de Waard MC, van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, Dekkers DH, Schoonderwoerd K, Schuurbiens HC, de Crom R, et al: **Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction.** *Circ Res* 2007, **100**:1079-1088.
250. Bersell K, Arab S, Haring B, Kuhn B: **Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury.** *Cell* 2009, **138**:257-270.
251. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, Ellingsen O: **Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function.** *Cardiovasc Res* 2005, **67**:161-172.
252. Kemi OJ, Haram PM, Wisloff U, Ellingsen O: **Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining.** *Circulation* 2004, **109**:2897-2904.
253. Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U: **Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes.** *Front Biosci* 2008, **13**:356-368.
254. Billat V: **VO<sub>2</sub>max à l'épreuve du temps, pour une nouvelle vision de l'entraînement.** *de Boeck* 2013.
255. Perrin C: **Analyse des relations entre le rapport aux APS et les conceptions de la santé.** *STAPS* 1993, **31**:21-30.
256. Delignières DG, C.: **Le plaisir en questions.** In P Gagnaire & F Lavie (Eds), *Le plaisir des élèves en Education Physique et Sportive : futilité ou nécessité Géménos : AEEPS/AFRAPS* 2007.

## Partie 6 : Annexes

Impliqué dans la Recherche Clinique et la Rééducation depuis 10 ans, mes travaux portent principalement sur la physiologie de l'exercice physique et les adaptations cardiovasculaires et métaboliques à l'effort. Si pour ce projet Doctoral notre champ d'investigation concerne en particulier l'insuffisance cardiaque chronique, j'ai également contribué au développement de différents projets dont la finalité était de susciter une réflexion autour de l'optimisation des programmes de réentraînement à l'effort pour les maladies cardiovasculaires mais également pour les pathologies métaboliques (insuffisance rénale, obésité, diabète de type II).

Travaux publiés au cours de ces dernières années sur l'optimisation des programmes de réentraînement à l'effort dans les maladies cardiovasculaires et métaboliques.

1. Guiraud T, Labrunée M, **Besnier F**, Sénard JM, Pillard F, Rivière D, Richard L, Laroche D, Sanguignol F, Pathak A, Gayda M, Gremaux V. Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):20-26.
2. Ucay O, Pouche M, Guiraud T, **Besnier F**, Pathak A, Labrunee M. Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):2-5.
3. **Besnier F**, Lenclume V, Gérardin P, Fianu A, Martinez J, Naty N, Porcherat S, Boussaid K, Schneebeli S, Jarlet E, Hatia S, Dalleau G, Verkindt C, Brun JF, Gonthier MP, Favier F. Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0139246.
4. **Besnier F**, Laruelle E, Genestier S, Gié S, Vigneau C, Carré F. Effects of exercise training on ergocycle during hemodialysis in patients with end stage renal disease: relevance of the anaerobic threshold intensity. *Nephrol Ther*. 2012 jul;8(4):231-7.

L'annexe N°6 est un projet de recherche clinique qui devrait démarrer en 2019. Dans ce troisième volet de notre travail d'investigation (après les études HRVFIT1 et 2) sur l'exercice court et intense par intervalle (HIIT) nous souhaiterions « valider » notre protocole en s'intéressant cette fois aux réponses du baroréflexe cardiaque et de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) pendant l'exercice même en HIIT.

5. Titre du projet (2019): Activité du système nerveux parasympathique durant une session d'exercice en fractionné chez l'insuffisant cardiaque chronique: apport de l'étude de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (BRS) et de l'analyse en ondelette de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC).



- a) Annexe 1 : Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study



Available online at

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Original article

## Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study



Thibaut Guiraud<sup>a,b,\*</sup>, Marc Labrunée<sup>b,c</sup>, Florent Besnier<sup>a,b</sup>, Jean-Michel Sénard<sup>b</sup>, Fabien Pillard<sup>d</sup>, Daniel Rivière<sup>d</sup>, Lisa Richard<sup>a</sup>, Davy Laroche<sup>e,f</sup>, Frédéric Sanguinol<sup>g</sup>, Atul Pathak<sup>b,h</sup>, Mathieu Gayda<sup>i</sup>, Vincent Gremeaux<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Centre, 12, avenue de Revel, 31650 Saint-Orens-de-Gameville, France

<sup>b</sup> UMR-1048, team 8, Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical Research (Inserm), 31432 Toulouse, France

<sup>c</sup> Department of Rehabilitation, Toulouse University Hospital, 31432 Toulouse, France

<sup>d</sup> Department of sports medicine, Toulouse University Hospital, 31400 Toulouse, France

<sup>e</sup> Pôle rééducation-réadaptation, CHU de Dijon, 23, rue Gaffarel, 21079 Dijon, France

<sup>f</sup> Inserm U1093 « Cognition, Action, et Plasticité Sensorimotrice », 21078 Dijon, France

<sup>g</sup> Clinique Bondigoux, Obesity rehabilitation centre, 31340 Bondigoux, France

<sup>h</sup> Clinique Pasteur, Hypertension, Heart failure and risk factors unity, 45, avenue de Lombez, 31300 Toulouse, France

<sup>i</sup> Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre, Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, HIT 1N6 Québec, Canada

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 14 May 2016

Accepted 20 July 2016

## Keywords:

Strength training  
Cardiac rehabilitation  
Isometric contraction

## ABSTRACT

**Background:** Isometric strengthening has been rarely studied in patients with coronary heart disease (CHD), mainly because of possible potential side effects and lack of appropriate and reliable devices.

**Objective:** We aimed to compare 2 different modes of resistance training, an isometric mode with the Huber Motion Lab (HML) and traditional strength training (TST), in CHD patients undergoing a cardiac rehabilitation program.

**Design:** We randomly assigned 50 patients to HML or TST. Patients underwent complete blinded evaluation before and after the rehabilitation program, including testing for cardiopulmonary exercise, maximal isometric voluntary contraction, endothelial function and body composition.

**Results:** After 4 weeks of training (16 sessions), the groups did not differ in body composition, anthropometric characteristics, or endothelial function. With HML, peak power output ( $P = 0.035$ ), maximal heart rate ( $P < 0.01$ ) and gain of force measured in the chest press position ( $P < 0.02$ ) were greater after versus before training.

**Conclusion:** Both protocols appeared to be well tolerated, safe and feasible for these CHD patients. A training protocol involving 6 s phases of isometric contractions with 10 s of passive recovery on an HML device could be safely implemented in rehabilitation programs for patients with CHD and improve functional outcomes.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

## 1. Introduction

Physical activity is considered an effective non-pharmacological intervention for both primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) [1]. For the last 30 years, resistance training combined with aerobic endurance exercises has been an

integral part of international recommendations for prevention and rehabilitation in patients with CHD [2–5] and is now considered by the medical community as an essential part of exercise programs. Muscle mass and muscle strength decrease by about 30% between the third and sixth decades of life [6]. With aging, the total number of muscle fibres decreases, especially fast-twitch muscle fibres, which are recruited during the development of force. In CHD patients, increasing muscle strength and function can help improve health features such as insulin resistance, endothelial function, and quality of life [7]. As well, resistance exercise positively affects proprioceptive abilities, thereby leading to a

\* Corresponding author. Clinic of Saint Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Centre, 12, avenue de Revel, 31650 Saint-Orens de Gameville, France. Tel.: +33 5 61 39 33 33; fax: +33 0 5 67 72 00 13.

E-mail addresses: t.guiraud@clinique-saint-orens.fr, t.guiraud@orpea.net (T. Guiraud).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.385>

1877\_0657/© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

gradual improvement in coordination and gait control, which reduces the risk of falls [7–9].

Unfortunately, the range of techniques or devices available to increase the efficacy of cardiac rehabilitation (CR) remains limited [10]. Among new devices, the Huber Motion Lab (HML), a motorised rotating platform, seems to feature the qualities needed in such programs because it allows patients to perform exercises that simultaneously involve balance, coordination and strength training. In 2015, our team showed that exercise sessions with the HML, based on very short periods of exercise (6 s) at 70% of the maximal isometric voluntary contraction (MVC), interspersed with short periods of passive recovery were safe and well tolerated for selected patients with stable coronary disease [11]. Moreover, a recent study showed that 8 weeks of training on the HML had a positive impact on body composition (especially decreased body fat), anthropometric data (reduced waist circumference), muscle performance (strength) and walking economy in healthy people [12].

HML training and traditional strength training (TST) have never been compared for efficacy in patients with CHD. We aimed to compare a conventional rehabilitation program associating global aerobic reconditioning with dynamic/segmental aerobic muscle strengthening and a program combining aerobic training and isometric exercises predominantly based on the HML in such patients.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patients

We recruited 50 patients with CHD from the cardiovascular rehabilitation centre of Saint Orens (France). Inclusion criteria were  $\geq 70\%$  arterial diameter narrowing of at least one major coronary artery and/or documented previous myocardial infarction. Exclusion criteria were recent acute coronary syndrome ( $\leq 1$  month), significant resting electrocardiography (ECG) abnormality, severe arrhythmia, history of congestive heart failure, uncontrolled hypertension, bypass surgery  $\leq 3$  months, percutaneous coronary intervention  $\leq 1$  month, left ventricular ejection fraction  $\leq 45\%$ , pacemaker installation, modification of medication  $< 2$  weeks, and musculoskeletal conditions making exercise on a cycle ergometer difficult or contraindicated. Patients provided written informed consent. The research protocol was

approved by the Committee for the Protection of Human Subjects (Toulouse, France).

### 2.2. Study design

All patients were enrolled in an outpatient CR program (CRP). On the first and last visit, patients underwent a complete medical evaluation that included measurement of height, weight, body composition, resting ECG variables, endothelial function, muscular function, quality of life, quality of sleep, and fitness based on a maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) performed on a cycle ergometer. After the first visit, patients were randomly assigned to the HML or TST group. The sole difference between groups was the strength training activity (HML or resistance training machines). The CRP focused on optimizing the medical treatment, controlling cardiovascular risk factors, diet monitoring, therapeutic education sessions and psychological support when needed.

The exercise program lasted 3 hr/day, 4 days/week. The daily activity training included 1) a 45-min strength training activity using machines (TST) or HML (HML group) and 2) a 45-min walking session outside or 45-min of cycling at the target heart rate determined during the stress test (i.e., 60–80% of the heart rate reserve) [13,14]. Furthermore, the patients participated in relaxation sessions or aquatic relaxation sessions (45 min). Each session was monitored by a physiotherapist and was supervised by a cardiologist. In addition to the exercise protocol, patients were involved in therapeutic education sessions conducted by a multidisciplinary team with workshops and conferences on cardiovascular risk factors and treatment knowledge ( $\sim 3$ –4 hr/week).

### 2.3. Exercise sessions

#### 2.3.1. Whole-body strength training with HML and assessment of MVC

The Huber Motion Lab (LPG Systems, France) is an oscillating platform with 2 large handles mounted on a movable column. Several feet and hand positions are marked on the platform and handles, respectively (Fig. 1). HML exercises consist of adopting specific positions, defined as a combination of various foot and hand positions, and developing low-high force levels against the handles. These actions require the synergistic activation of various

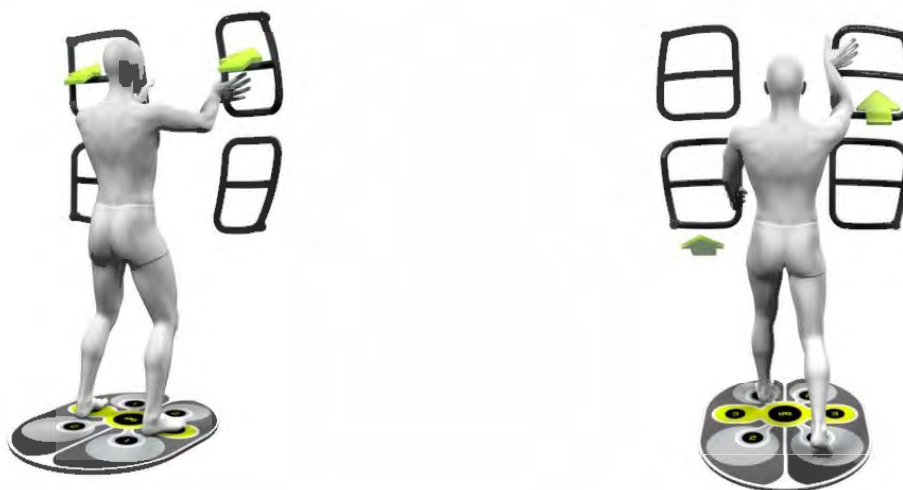


Fig. 1. The Huber Motion Lab, an oscillating platform with 2 large handles mounted on a movable column. Several feet and hand positions are marked on the platform and handles, respectively.

muscle groups of the lower limbs, trunk and upper limbs. The handles are equipped with strain gauges, and feedback about the force developed is provided to users. Additionally, an interactive interface, shown as a target, informs the subject about their ability to maintain the required force level. This “game-like” control panel is intended to increase the user’s motivation to practice and adhere to the HML training program [12].

MVC was measured in standardized positions before each subsequent position (Fig. 1). Patients were asked to exert maximal isometric pushing and pulling forces (i.e., opposite actions with the 2 hands on the handles). For each position, pulling and pushing forces were recorded by the strain gauges on the handles. Patients performed two 6 s MVCs for each position. A third trial was performed when the difference in results between the first 2 trials was > 5%. Verbal encouragement and visual feedback about the force developed were provided to patients during each MVC. The greatest mean force produced over the 6 s period was retained as the MVC value for each action (i.e., pulling and pushing force).

### 2.3.2. HML sessions

The velocity/inclination of the plate (rotation) was set at 30/30 (See HML instructions manual). Both exercises consisted of 6 exercise blocks in different postures. The positions are presented in Fig. 1. Each block consisted of 8 contractions of 6 s alternating with 10 s of passive recovery, repeated twice. The total duration of the session, which included a 3-min warm-up, 10 min of MVC assessment, 27 min of exercise and 5-min recovery, was 45 min. The intensity of isometric contraction was set at 70% of the MVC [11]. All patients performed a familiarization session in the days before the protocol. To validate and start the protocol, patients had to validate a coordination score corresponding to a minimum of 60% [11]. Because the MVC was calculated at each session, the exercise intensity was automatically adapted to enable progression.

### 2.3.3. TST sessions and assessment of MVC

TST sessions involved a circuit training including 6 different machines: leg press, chest press, vertical traction (shoulder press), low row (working back), pectoral (butterfly) and leg extension. Movements allowed for dynamically working the same muscle groups as with the HML. According to the guidelines for resistance training in cardiac rehabilitation, we set the intensity at 60% of MVC. At each position, patients were asked to repeat 3 series of 12 repetitions. With TST, the MVC was calculated by using the one-repetition maximum test (1-RM) on each machine at the beginning of each week during the program.

## 2.4. Measures

Measures were recorded twice by a cardiologist, a physiotherapist and a nurse the day after admission (pre) and the evening before hospital discharge (post).

### 2.4.1. Anthropometric variables and body composition

The formula used for calculating BMI was weight in kilograms (kg) divided by height in meters (m) squared. The waist circumference was determined by use of a measuring tape (e.g., K & E type) placed halfway between the lower part of the ribcage and the hipbone [31]. Body composition was measured by bioelectrical impedance by using the BODYSTAT 1500 (Bodystat Ltd., British Isles).

### 2.4.2. Endothelial function

Reactive hyperemia index (RHI), a measure of endothelial function, was assessed by using the EndoPAT 2000 device (Itamar Medical, Israel). This measurement was calculated by using a

computerised automated algorithm provided with the accompanying software (v3.1.2) and performed according to the manufacturer’s instructions. Briefly, patients were in a supine position for a minimum of 20 min before measurement in a quiet, temperature-controlled (21–24 °C) room with dimmed lights. Patients were asked to remain as still as possible and silent during the entire measurement period. Each recording consisted of 5 min baseline measurement, 5 min occlusion measurement, and 5 min post-occlusion measurement (hyperemic period). Occlusion of the brachial artery involved the nondominant upper arm. The occlusion pressure was at least 60 mmHg above the systolic blood pressure (BP) (minimally 200 mmHg, and maximally 300 mmHg). The natural logarithmic scaled RHI (L\_RHI) was calculated from the ratio between the digital pulse volume during RH and at baseline [15].

### 2.4.3. MVC

Patients were seated on the extremity of a bench. The bench was raised to ensure that the feet did not contact the floor. The knee joint tested was set in the gravity-neutral position. The thigh was strapped to the bench. The MVC of the quadriceps was tested by using a strain gauge system, the Meas FN3148 Load cell with mechanical stops (Measurement Specialties, Aliso Viejo, CA). This strain gauge has an accuracy of 0.05% and range of 0–2000 N. It is quality certified. Extremities of the strain gauges were attached to steel cables by hooks. One of the steel cables was attached to a bench hook and the other end to the ankle by use of a strap. The strain gauge and strap were set perpendicular to the line of force. Analogic strain gauge readings were transferred to software on a computer via a sensor interface. Once installed in the apparatus, patients, with their arms crossed over their chest, were asked to extend their knee as strongly as possible against the resistance of the cable steel for a contraction period with a 1 s transition period and a 4- to 5 s plateau that is supposed to be sufficient to achieve maximal isometric contraction. The time force motion was numerically registered and visualized during extension. The peak force was identified on the curve according to the reliability of the decision by 2 assessors. Three trials separated by 1-min rest intervals were proposed. The best peak force between the trials was recorded as the maximal force contraction of the quadriceps for the study. The same method was used in the chest press position to measure the strength of the upper body.

### 2.4.4. Cardiopulmonary stress test

The peak power output (PPO) was determined by a test on an ergocycle with electromagnetic braking (Ergometrics 900, Ergoline, Germany). The PPO corresponds to the power reached at the last threshold of the test. The initial power was set to 30 W with an increment of 15 W/min. This progressive increase test was performed with continuous 12-lead ECG monitoring. Blood pressure was checked every 2 min during the stress test and during 6-min recovery (3-min active recovery and 3-min passive recovery). The Borg scale was used to evaluate the rate of perceived exertion from 6 to 20 [5]. The stress test was stopped when the patient was not able to maintain the required power or when the score of perceived exertion was 15–17/20, in case of severe angina pectoris (> 5/10), severe arrhythmia, decrease in BP > 10 mmHg or ST-segment elevation > 2 mm [16]. Metabolic equivalents (METs) were calculated from the Watts obtained at PPO, considering that 1 litre of O<sub>2</sub> = 5.05 Kcal and 1 MET = 3.5 mL O<sub>2</sub>/Kg body weight/min.

### 2.4.5. Quality of life

Health-related quality of life was measured by using the French version of the Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) [17]. The SF-36 includes 36 questions grouped into 8 categories



corresponding to physical activity, limits due to the physical state, physical pain, self-perceived health, vitality, relationships with others, psychological health and limits related to the psychological state. For each category, the sum of the item scores was translated linearly to a scale from 0 (maximal exhaustion) to 100 (no exhaustion). Physical activity, physical pain and limits related to the physical state reflect the physical component score (PCS), and self-perceived health, vitality, psychological health, relationships to others and limits related to the psychological state reflect the mental component score (MCS). PCS and MCS were computed by using equations developed by Ware and Kosinski [18].

#### 2.4.6. Sleep quality

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) assesses sleep quality during the previous month and differentiates “good” and “bad” sleepers [19]. Sleep quality is a complex phenomenon that implies several dimensions, each analysed by the PSQI. This questionnaire includes 19 self-assessment questions and 5 questions asked of the life partner, spouse or roommate (as appropriate). The questions correspond to 7 components: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. Only the self-assessment questions are included in the final score. Scores for the 7 components add to a final global score from 0 to 21 points, 0 meaning no sleep difficulty and 21 major difficulties. A global PSQI score > 5 suggests significant sleep disturbances.

### 3. Statistical analysis

Data are presented as mean  $\pm$  SD. Shapiro-Wilk and Bartlett tests were used to assess normality and equality of variance among variables analysed, respectively. Chi-square test or Student *t* test was used to compare data between groups. ANOVA for repeated measures was used to compare times (pre vs post), with training groups (i.e., HML vs TST) entered as a co-factor. When a main effect was found, Fisher least significant difference post-hoc analysis was used to identify potential significant variables discriminating training procedure (HML vs TST). In a second step, we used logistic multiple regression with significant variables found on bivariate analysis as explanatory variables and improvement with training group (HML or TST) as a binary outcome variable. All statistical analyses involved use of SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### 4. Results

Baseline characteristics are presented in Table 1. All patients (94% men) underwent percutaneous angioplasty. The main cardiovascular risk factors were dyslipidemia (62%), smoking (48%), hypertension (44%) and type 2 diabetes (8%) and the treatment groups did not differ in risk factors. The program attendance was 100%. No adverse event was observed in either group.

**Table 2**

Four-week changes in anthropometric features, body composition and endothelial function before (pre) and after (post) exercise training

	Total (n = 50)		HML (n = 25)		TST (n = 25)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Weight (kg)	84.5 $\pm$ 13.2	84.1 $\pm$ 13.2	85.6 $\pm$ 11.9	84.5 $\pm$ 11.4	83.4 $\pm$ 14.6	83.7 $\pm$ 14.9
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28 $\pm$ 4.1	27.9 $\pm$ 4	28.3 $\pm$ 3.8	27.8 $\pm$ 3.7	27.8 $\pm$ 4.3	27.9 $\pm$ 4.3
Waist circumference (cm)	100 $\pm$ 11.5	98.7 $\pm$ 11	100.7 $\pm$ 12	99.3 $\pm$ 10.7	99.2 $\pm$ 11.3	98.1 $\pm$ 11.6
Fat mass (kg)	21 $\pm$ 6.8	20.3 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	20.5 $\pm$ 6.1	19.4 $\pm$ 5.4 <sup>a</sup>	21.4 $\pm$ 7.5	21.3 $\pm$ 7.2
Fat-free mass (kg)	63.2 $\pm$ 9.9	63.3 $\pm$ 9.7	65 $\pm$ 7.6	65.2 $\pm$ 7.5	61.3 $\pm$ 11.7	61.4 $\pm$ 11.4
Logarithmic scaled R HLPAT index (Endopath)	0.71 $\pm$ 0.27	0.75 $\pm$ 0.27	0.70 $\pm$ 0.29	0.78 $\pm$ 0.29	0.72 $\pm$ 0.26	0.72 $\pm$ 0.26

Data are mean  $\pm$  SD. No significant differences between groups at  $P < 0.05$ .

<sup>a</sup> Time effect ( $P < 0.05$ )

**Table 1**

Baseline characteristics of patients undergoing isometric training with the Huber Motion Lab (HML) and traditional strength training (TST)

	Total (n = 50)	HML (n = 25)	TST (n = 25)
Baseline characteristics			
Age (years)	54.8 $\pm$ 10.1	51.2 $\pm$ 9.4	58.4 $\pm$ 9.5
Height (m)	1.74 $\pm$ 0.08	1.75 $\pm$ 0.06	1.73 $\pm$ 0.09
Weight (kg)	84.5 $\pm$ 13.2	85.6 $\pm$ 11.9	83.4 $\pm$ 14.6
Gender (male/female)	47 (94)/3 (6)	25 (100)/0 (0)	22 (88)/3 (12)
Hypertension	22 (44)	10 (40)	12 (48)
Currently smoking	24 (48)	15 (60)	9 (36)
Diabetes	4 (8)	2 (8)	2 (8)
Dyslipidemia	31 (62)	16 (64)	15 (60)
Disease, n (%)			
Coronary disease	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Coronary bridging	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Angioplasty	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Medications, n (%)			
Antiplatelet agents	48 (96)	24 (96)	24 (96)
Beta-blockers	42 (84)	21 (84)	21 (84)
Calcium channel blockers	3 (6)	2 (8)	1 (4)
ACE inhibitors	40 (80)	21 (84)	19 (76)
Angiotensin receptor antagonist	1 (2)	0 (0)	1 (4)
Statins	48 (96)	24 (96)	24 (96)
Nitrates	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-diabetic agents	4 (8)	2 (8)	2 (8)

No significant differences at  $P < 0.05$ .

After 4 weeks of training (16 sessions), body composition and anthropometric characteristics were not modified, nor was endothelial function, in either group (Table 2). With HML, as compared with before training, training conferred improvement in PPO ( $P = 0.035$ ), maximal heart rate ( $P < 0.01$ ) and strength ( $P < 0.02$ ) (Table 3). The CRP was beneficial in the entire group for both life and sleep quality, with no difference between groups (Table 4).

On logistic multiple regression analysis, improvement with HML versus TST was explained by 3 independent variables—variation in PPO and METs and strength measured in the chest press position after rehabilitation ( $P < 0.01$ ). The odds ratio (OR) was maximal for strength in the chest press position after rehabilitation (OR = 1.06, 95% CI 0.98–1.15, chi-square  $P < 0.009$ ) and negligible for variation in PPO and METs (OR = 1.01, 9.5–12.5, and OR = 1.04, –15.9–18). The coefficients of determination ( $R^2$ ) between the baseline variables and these 3 independent variables were all < 0.5, thereby indicating no robust variable predicting change.

### 5. Discussion

Despite its widespread use in physiotherapy clinics worldwide, the HML has been poorly studied among patients with chronic disease. The HML is an alternative form of exercise known to have a positive effect on both equilibration and strength in different

**Table 3**  
Four-week changes in exercise testing before (pre) and after (post) training.

	Total (n=50)		HML (n=25)		TST (n=25)		Between-group P value
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
<b>Cardiopulmonary stress test</b>							
Peak power output (W)	157.4±38.9	178.8±44.5 <sup>a</sup>	164.4±37.6	199.2±31.5 <sup>a</sup>	138.4±36.2	158.4±46.8 <sup>a</sup>	0.035
Maximal heart rate (beats/min)	117.6±18.7	125±19.9 <sup>b</sup>	121.8±20.9	132.2±20 <sup>b</sup>	113.4±36.2	117.8±17.3	ns
Maximal SBP, mm Hg	160.6±22.8	165.4±28.7	158.6±21.9	164.7±26.4	162.5±24	166±31.3	ns
Maximal DBP, mm Hg	81±13.9	81±17.4	83.4±14.7	81±14.9	78.6±13	80.9±19.9	ns
<b>Maximal voluntary isometric contraction</b>							
Force, upper limbs (kN)	0.29±0.11	0.34±0.11 <sup>b</sup>	0.31±0.10	0.38±0.09 <sup>a</sup>	0.26±0.11	0.31±0.11 <sup>a</sup>	ns
Force, lower limbs (kN)	0.56±0.20	0.76±0.29 <sup>b</sup>	0.59±0.19	0.77±0.24 <sup>a</sup>	0.53±0.21	0.75±0.34 <sup>b</sup>	ns

Data are mean±SD; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

<sup>a</sup> Time effect ( $P < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Time effect ( $P < 0.01$ ).

**Table 4**  
Four-week changes in quality of life and sleep quality before (pre) and after (post) exercise training.

Questionnaires	Total (n=50)		HML (n=25)		TST (n=25)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>SF-36</b>						
Physical component subscale	67.8±16.3	76±16.1 <sup>b</sup>	72.3±15.1	80.2±15.3 <sup>a</sup>	63.2±16.1	71.8±16.1 <sup>a</sup>
Mental component subscale	65.2±20.8	73.7±15.3 <sup>a</sup>	71±20.5	76.9±12.4	59.5±19.9	70.5±17.4 <sup>a</sup>
Pittsburgh Sleep Quality Index <sup>c</sup>	5.4±3.1	4.6±2.9	4.8±3.5	3.8±2.6	6±2.5	5.4±3

Data are mean±SD; no significant differences between groups at  $P < 0.05$ ; SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36.

<sup>a</sup> Time effect ( $P < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Time effect ( $P < 0.01$ ).

<sup>c</sup> Total score, 0 to 21 points, 0, no sleep difficulty, and 21, major difficulties.

populations: older people, and those with stroke and obesity. In our study, we compared the effects of long-term HML versus TST in CHD patients to verify the potential superiority of this “all-in-one” machine. We found that both types of strength exercise sessions improved cardiovascular health parameters. However, both types did not improve body composition features.

Our results show a large inter-individual heterogeneity concerning the response to strength training. We found no relationship between changes in variables, so for example, a patient can improve physical fitness without improving endothelial function. Patients receiving HML treatment showed improved upper body muscles to a greater extent than with TST. As well, we still do not have good predictors of response to whatever training, yet it is one of the main challenges to study, rather than the efficiency.

## 6. Strength training and endothelial function

The patients who benefited from HML showed improvement, although non-significant, in endothelial function (pre,  $0.70 \pm 0.29$ ; post,  $0.78 \pm 0.29$ ), with no change in the TST group. Current guidelines recommend both aerobic and dynamic resistance exercise-training modalities to reduce BP and induce vascular adaptations [20]. Most studies suggest that isometric exercise training in normotensive and hypertensive (medicated and non-medicated) cohorts of young and old participants may produce similar, if not greater, reductions in BP, with meta-analyses reporting mean reductions of 10 to 13 mmHg SBP and 6 to 8 mmHg DBP [20–22]. Although the mechanisms responsible for these adaptations remain to be fully clarified, conduit- and resistance-vessel endothelium-dependent dilation, oxidative stress, and autonomic regulation of the heart rate and BP have been improved [20].

In our study, the isometric exercise training protocols differed from dynamic resistance training but were close to that typically used (consisting of 4 sets of 2-min handgrip or leg contractions

sustained at 20–50% MVC, with each set separated by a rest of 1–4 min). During a brief submaximal isometric manoeuvre, both cardiac output and total peripheral resistance are increased [23], which significantly increases wall shear stress on the entire arterial tree. This pressure response continues as long as the isometric contraction is maintained and produces a small but significant increase in mean arterial pressure during submaximal effort [24]. Dynamic exercise produces a transient increase in shear stress, which is offset by the subsequent nitric oxide (NO) release, which leads to dilatation, decreased shear stress, and increased flow during the effort. Isometric exercise produces a sustained, increasing shear stress, which is not completely offset by NO release during the effort. Maintaining an isometric effort could be a stimulus for upregulating endothelial NO synthase activity by initiating signalling events that are activated by shear stress response elements in the endothelium [25]. We have few studies of BP control with isometric exercises, involving moderate isometric contractions (< 30 or 50% MVC) and low solicited muscle volume [26].

## 7. Rehabilitation and quality-of-life features

The scores obtained on the SF-36 questionnaire revealed improved physical and mental components after our 4-week CRP, whatever the treatment. These data match those from Stahle et al. and Yohannes et al., who reported long-term benefits of CR on quality of life [27,28]. The quick efficacy we found could be explained by the multidisciplinary rehabilitation approach, because adapted physical activity sessions (3 hr/day) were associated with relaxation sessions and personalized dietary follow-up. Furthermore, the quality of life of patients with diabetes after myocardial infarction is even more altered [29,30].

Our results agree with a previous study published by our group [31] based on 101 cardiac patients that highlighted a 25% improvement in quality of sleep, a 29% decrease in anxiety levels

and a 32% decrease in depression ( $P < 0.0001$ ), as well as a 28% improvement in morale ( $P < 0.0001$ ) after a CRP. Finally, Schiza et al. showed that patients with acute coronary syndrome had altered sleep parameters, leading to poor sleep quality [32]. We observed a true amelioration of sleep quality regardless of treatment.

## 8. Physical activity

The benefits of physical activity are widely accepted in secondary prevention and are subject to regularly updated recommendations by international societies. Nevertheless, a few controversies still exist, especially regarding the type and intensity of the activity. However, the main challenges relate to the means, making the activity “enjoyable,” and improving compliance by creating long-term lasting behaviour changes. The notion of pleasure is often forgotten in exercise prescription, but it is one of the most important features in promoting compliance [33]. An emerging trend has been inspired by a relatively new technology referred to as active gaming or exergaming. Exergaming is defined as technology-driven physical activities, such as video game play, that requires participants to be physically active or exercising to play the game. Among the range of technologies, the HML and the new version (HUBER360) can be defined as exergames. The programs are sometimes very guided and supervised. Thus, “all-in-one” devices such as HML that associate pleasure in training with equilibration, coordination, cerebral and strength training may have a place in therapy.

We need to assess the effects of a training HML (not associated with usual training) that is more prolonged, with assessment of metabolic and systemic effects, versus a dynamic global reconditioning. Moreover, the effects of HML on balance needs quantification, and determining better muscular games (kinematic analysis, electromyography) is needed to determine the respective involvement of static, concentric and eccentric contractions (related to equilibration).

## 9. Limitations

Our study has some limitations. First, it involved an intense and short-duration CRP (4 weeks) as compared to the recommendations (2–3 months), which most likely limited the appearance of systemic effects (autonomic, endothelial, etc.) and a decrease in fat mass. We also did not measure gas exchange, the gold standard for verifying improvements in aerobic capacity and the maximal criterion of the CPET. Furthermore, we used the EndoPAT system for measuring endothelial dysfunction, but some authors have reported that the system might reflect neurovegetative modifications rather than microcirculatory adaptations after an exercise program [34]. As well, we could have tested the effects on proprioceptive settings, particularly in the context of rehabilitation after falls in older patients. The work of balance with the HML would probably have an advantage over TST for this indicator.

## 10. Conclusions

Our study showed that gain of chest force and PPO were improved with a 4-week CRP involving strength training on a HML as well as TST in CHD patients. Both treatments improved all other factors in the same range. Both protocols appeared to be well tolerated, safe and feasible in this group of CHD patients. The HML training protocol, which consisted of repeating 6 s phases of contractions with 10 s of passive recovery could be implemented in programs for patients with different chronic diseases, and its innovative character can vary the types of exercises. However,

possible harmful effects must be assessed. Our study is a preliminary study, because of its limitations, so the HML is not yet a validated method of reconditioning in CVD. Ultimately, the HML could be included in phase II CR and be proposed to deconditioned patients, notably older patients. The game-like aspects of the HML have a slight advantage for patient adherence to physical activity as compared to TST. Moreover, the “all-in-one” treatment aspect could be interesting for centres with limited space or financial resources.

## Ethical statement

All the authors have read and agree with the manuscript as written.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## Acknowledgments

This study was supported by funds provided by LPC Systems, Valence, France, to the Clinic of Saint Orens, cardiovascular rehabilitation centre, Saint-Orens-de-Gameville, France. LPC Systems had no influence on the design of the study or the analyses and interpretations of the results. The authors would like to thank Richard Granger for his technical help.

## References

- [1] Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345(12):892–902.
- [2] Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694–740.
- [3] O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger Jr RS, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80(2):234–44.
- [4] Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260(7):945–50.
- [5] Taylor RS, Brown A, Abraham S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682–92.
- [6] Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 1979;46(3):451–6.
- [7] Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Scientific Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101(7):828–33.
- [8] Ades PA, Ballor DL, Ashikaga T, Utton JL, Nair KS. Weight training improves walking endurance in healthy elderly persons. *Ann Intern Med* 1996;124(6):568–72.
- [9] Ades PA, Waldmann ML, Poehlman ET, Gray P, Horton ED, Horton ES, et al. Exercise conditioning in older coronary patients: Submaximal lactate response and endurance capacity. *Circulation* 1993;88(2):572–7.
- [10] Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 2012;42(7):587–605.
- [11] Guiraud T, Labrunee M, Pillard F, Granger R, Bousquet M, Richard L, et al. Whole-body strength training using a Huber Motion Lab in coronary heart disease patients: safety, tolerance, fuel selection, and energy expenditure aspects and optimization. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94(5):385–94.
- [12] Fabre JB, Martin V, Borelli G, Fritsch N, Theurel J. Effects of a whole-body strength training program on metabolic responses and body composition. *Gazzetta Med Ital Arch Sci Med* 2014;173(1–2):47–56.
- [13] Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115(20):2675–82.

- [14] Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on beta-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):538–43.
- [15] Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010;31(9):1142–8.
- [16] Froelicher VF, Myers J. *Exercise and the heart*, 5th ed., Philadelphia (PA): Saunders-Elsevier; 2006.
- [17] Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):903–12.
- [18] Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Quality Life Res* 2001;10(5):405–13 [discussion 15–20].
- [19] Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
- [20] Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swaine IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med* 2014;44(3):345–56.
- [21] Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28(3):411–8.
- [22] Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e004473.
- [23] Longhurst JC, Stebbins CL. The power athlete. *Cardiol Clin* 1997;15(3):413–29.
- [24] Lind AR, McNicol GW. Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. *CMAJ* 1967;96(12):706–15.
- [25] Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75(3):519–60.
- [26] Badrov MB, Freeman SR, Zokvic MA, Millar PJ, McGowan CL. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(7):1289–96.
- [27] Stahle A, Mattsson E, Ryden L, Uden A, Nordlander R. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999;20(20):1475–84.
- [28] Yohannes AM, Doherty P, Bundy C, Yalfani A. The long-term benefits of cardiac rehabilitation on depression, anxiety, physical activity and quality of life. *J Clin Nurs* 2010;19(19–20):2806–13.
- [29] Jarvinen O, Julkunen J, Saarinen T, Laurikka J, Tarkka MR. Effect of diabetes on outcome and changes in quality of life after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):819–24.
- [30] Simpson E, Plote L. Quality of life after acute myocardial infarction: a comparison of diabetic versus nondiabetic acute myocardial infarction patients in Quebec acute care hospitals. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:80.
- [31] Duarte Freitas P, Haida A, Bousquet M, Richard L, Mauriege P, Guiraud T. Short-term impact of a 4-week intensive cardiac rehabilitation program on quality of life and anxiety depression. *Ann Phys Rehab Med* 2011;54(3):132–43.
- [32] Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Arfanakis D, Chrysostomakis S, et al. Sleep patterns in patients with acute coronary syndromes. *Sleep Med* 2010;11(2):149–53.
- [33] Ekkekakis P, Parfitt G, Petruzzello SJ. The pleasure and displeasure people feel when they exercise at different intensities: decennial update and progress towards a tripartite rationale for exercise intensity prescription. *Sports Med* 2011;41(8):641–71.
- [34] Cornelissen VA, Onkelinx S, Goetschalckx K, Thomaes T, Janssens S, Fagard R, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves endothelial function assessed by flow-mediated dilation but not by pulse amplitude tonometry. *Eur J Prevent Cardiol* 2014;21(1):39–48.



b) Annexe 2 : Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation



Available online at  
**ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



Original article

## Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation



Olivier Ucay<sup>a,c</sup>, Marion Pouche<sup>a,c</sup>, Thibaut Guiraud<sup>b</sup>, Florent Besnier<sup>b</sup>,  
 Atul Pathak<sup>b,c</sup>, Marc Labrunee<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unité de réadaptation cardiaque ambulatoire, CHU Toulouse Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>b</sup> Équipe 8, I2MC, Inserm UMR-1048, CHU Toulouse Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse cedex 4, France

<sup>c</sup> Unité d'hypertension, d'insuffisance cardiaque et facteur de risque, clinique Pasteur, 45, avenue de Lombez, 31300 Toulouse, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 October 2015

Accepted 26 January 2016

#### Keywords:

Vitamin D deficiency  
 Cardiovascular rehabilitation  
 6-min walking test  
 Maximal power

### ABSTRACT

**Background:** Vitamin D deficiency is a frequent pathology associated with cardiovascular diseases and physical performance.

**Objective:** To study the link between 25-hydroxyvitamin D (25OHD) level and physical performance and gain in physical performance after cardiovascular rehabilitation (CVR) with vitamin D deficiency.

**Methods:** 25OHD level was assessed in a retrospective cohort of patients admitted for CVR. Data were collected on physical fitness [6-min walk test distance (6MWD) in percentage of predicted, maximal power (Pmax)]. The threshold of vitamin D deficiency was 20 ng/ml chosen according to the literature. **Results:** Among the 131 patients included, as compared with those with nondeficiency ( $n = 83$ ; 63%), patients with vitamin D deficiency ( $n = 48$ , 37%) had lower initial 6MWD ( $82 \pm 18$  vs  $89 \pm 12\%$  predicted,  $P = 0.009$ ) and Pmax ( $100 \pm 58$  vs  $120 \pm 39$  W,  $P = 0.006$ ). After CVR, this difference was maintained. The improvement in 6MWD and Pmax was significantly lower with deficiency than nondeficiency, for an increase of  $11 \pm 8\%$  versus  $14 \pm 9\%$  predicted ( $P = 0.048$ ) and  $10 \pm 30$  versus  $32 \pm 30$  W ( $P = 0.00001$ ), respectively. **Conclusion:** Vitamin D deficiency may be associated with impaired physical fitness before CVR and a smaller gain in physical fitness with CVR, probably related to the action of vitamin D on the muscle.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

## 1. Introduction

Vitamin D deficiency is a frequent pathology, with about 30% deficiency in the United States [1,2] and 36.7% in France in the overall population [3]. The hormone has an important role in regulating body levels of calcium and phosphorus and in bone mineralization [4]. However, it also has a pleiotropic action on the whole body, including neuromuscular, cardiovascular [5], immune and regulation systems, via nongenomic and genomic effects [4].

Much epidemiological data suggests that cardiovascular disease (CVD) and mortality from CVD seem to be associated with vitamin D deficiency [1,5–7]. Moreover, most [8] but not all [9,10] studies have shown the beneficial effect of vitamin D status on physical performance. Vitamin D status and physical performance are associated with deficiency in older adults, who have lower mobility, daily life abilities (walking, stand, balance), handgrip and quadriceps femoris strength and more falls [5,11–13]. Toffanello et al. found low

25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels significantly associated with worse coordination in women and weak strength and aerobic capacity (6MWD) in both genders [14]. Focusing on the CVD population, Boxer et al. showed an association between 25OHD level and 6MWD and peak maximal volume of oxygen (VO<sub>2</sub>) in heart failure patients [15] but no change from baseline to 6 months with 25OHD supplementation (50,000 IU/placebo/week) but without specific exercise training [16].

Here, we aimed to assess in a French heart disease population the association between 25OHD level and physical performance and the improvement in physical performance after exercise training in patients undergoing cardiovascular rehabilitation (CVR). We used 2 primary endpoints: the 6MWD in percentage of predicted normal value (% predicted) and maximal power (Pmax) in Watts.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and population

The study was an observational, noninterventive, retrospective, open, monocentric study from January 2012 to July 2013

\* Corresponding author. Unité de réadaptation cardiaque ambulatoire, CHU Toulouse Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex, France. Tel.: +33561321681.

E-mail address: labrunee.m@chu-toulouse.fr (M. Labrunee).



comparing 2 groups: subjects with and without vitamin D deficiency. Patients already taking vitamin D supplements or with osteoarticular limitations were excluded. Eligible participants were recruited from a CVR unit in Rangueil Hospital in Toulouse. The protocol was approved by the local ethical committee and all subjects gave their informed consent to participate.

## 2.2. Exercise program

All patients performed a 20-session CVR program, 4 sessions per week. Each session included 40 min of aerobic exercise on a cycloergometer or treadmill continuously monitored, under medical supervision and followed by muscle strengthening supervised by a physiotherapist. Exercise intensity was determined according to the heart rate of the aerobic ventilation threshold during an initial test of maximal exercise capacity. Intensity was increased progressively according to the patient's tolerance.

## 2.3. Assessment of outcomes

All patients underwent echocardiography before beginning CVR with left ventricular ejection fraction (LVEF) measurement to evaluate heart failure prevalence (LVEF < 45%). LVEF was calculated as the percentage ratio of the difference between end-diastolic and end-systolic volume to the end-diastolic volume according to the Simpson biplane method [17,18]. 25OHD level was assessed in a cohort of 131 patients admitted to CVR. 25OHD level in blood samples was assessed before any vitamin D supplementation. The threshold of vitamin D deficiency was 20 ng/ml according to the literature [6].

Primary endpoints were parameters of physical fitness (6MWD, Pmax) collected at the beginning and end of CVR. Gain in performance was defined as the difference between the initial and the last measurement. 6MWD was measured then calculated in % predicted according to age, gender, height and weight with the equation  $[7.57 \times \text{height (cm)}] - [5.02 \times \text{age (years)}] - [1.76 \times \text{weight (kg)}] - 309$  for men,  $[2.11 \times \text{tall (cm)}] - [5.78 \times \text{age (years)}] - [2.29 \times \text{weight (kg)}] + 667$  for women. Ambulatory patients on the first day of CVR underwent functional capacity evaluation by the 6MWD test repeated once. Tests were performed on a flat, straight, indoor 25 m course under physiotherapist supervision. Additionally, patients were measured for maximal exercise capacity on a cycloergometer (JAEGER ER 900) 2 days before CVR, beginning at 20 W with a 10 W increase every minute until maximum performance [19]. Reasons for stopping a test were electrocardiographic modifications (severe ST segment depression > 3 mm or frequent ventricular extrasystoles), increase in blood pressure (systolic > 260 mm Hg, diastolic > 130 mm Hg), or symptoms (severe fatigue, chest pain, dyspnoea, or dizziness) [19].

At the end of the 20 sessions of CVR, patients performed a final 6MWD test and a final exercise test on the cycloergometer. Evaluations were performed under the same conditions: by same examiner and on the same cycloergometer.

## 2.4. Statistical analysis

Data were analyzed by use of SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Data are described as mean  $\pm$  SD for quantitative data and median (interquartile range) for qualitative data. We compared initial characteristics between vitamin D-deficient and nondeficient patients by Student's *t* test for normally distributed variables and Wilcoxon-Mann-Whitney test for nonnormally distributed variables. Proportions were compared by chi-square test or Fisher's exact test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

We included 131 patients undergoing CVR from January 2012 to July 2013; 63% ( $n = 83$ ) were vitamin D-deficient and 37% ( $n = 48$ ) not deficient and did not differ in sociodemographic and anthropometric characteristics (Table 1). The mean age was  $55 \pm 12$  versus  $57 \pm 13$  years ( $P > 0.05$ ) and mean weight  $79 \pm 16$  versus  $76 \pm 25$  kg ( $P > 0.05$ ); 19.3% versus 10.4% were female. In total, 74.7 and 87.5% had ischemic cardiomyopathy, 16.9 and 10.4% dilated cardiomyopathy, 8.4 and 2.1% valvular cardiomyopathy and 49.4 and 54.2% congestive heart failure. The mean serum vitamin D levels were  $12.0 \pm 7.0$  versus  $27.0 \pm 7.5$  ng/ml ( $P < 0.0001$ ).

Initial 6MWD results for vitamin D-deficient and -nondeficient patients were  $82 \pm 18\%$  and  $89 \pm 12\%$  predicted ( $P = 0.009$ ) and initial Pmax was  $100 \pm 58$  and  $120 \pm 39$  Watt ( $P = 0.006$ ) (Table 2). After CVR, this difference was maintained, with 6MWD at  $93 \pm 18$  versus  $103 \pm 13\%$  predicted ( $P = 0.001$ ) and Pmax at  $110 \pm 68$  versus  $152 \pm 40$  W ( $P = 0.00001$ ). The improvement in 6MWD and Pmax was lower with deficiency than nondeficiency:  $11 \pm 8$  versus  $14 \pm 9\%$  predicted ( $P = 0.048$ ) and  $10 \pm 30$  versus  $32 \pm 30$  W ( $P = 0.00001$ ) (Fig. 1).

## 4. Discussion

Our study suggests that vitamin D deficiency may be associated with decreased physical fitness and a lesser response to physical training in heart failure patients undergoing CVR.

Although our study was not tailored to assess the prevalence of vitamin D deficiency, we found that the deficiency might concern some patients during CVR programs. Interestingly, the level of vitamin D deficiency we found (63%) is similar to the literature for CVD patients. Pilz et al. found 65% deficiency among 3000 patients with coronary angiography, but the 2000–2004 NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey) found about 30% deficiency. The 2006–2007 ENNS (French Nutrition and Health Survey) found 36.7% deficiency [3] in the overall population.

**Table 1**  
Patient characteristics by vitamin D deficiency and nondeficiency.

	Deficient ( $n = 83$ )	Nondeficient ( $n = 48$ )	<i>P</i> value
Age (years)	$55 \pm 12$	$57 \pm 13$	ns
Gender (male/female)	8/2	9/1	ns
Weight (kg)	$76 \pm 25$	$79 \pm 16$	ns
Cardiovascular diseases			
Systolic heart failure (%)	49.40	54.20	ns
Ischemic cardiopathy (%)	74.70	87.50	ns
Nonischemic cardiopathy (%)	16.90	10.40	ns
Valvular cardiopathy (%)	8.40	2.10	ns
25 (OH) vitamin D3 level (ng/ml)	$12 \pm 7$	$27 \pm 8$	$P < 0.001$

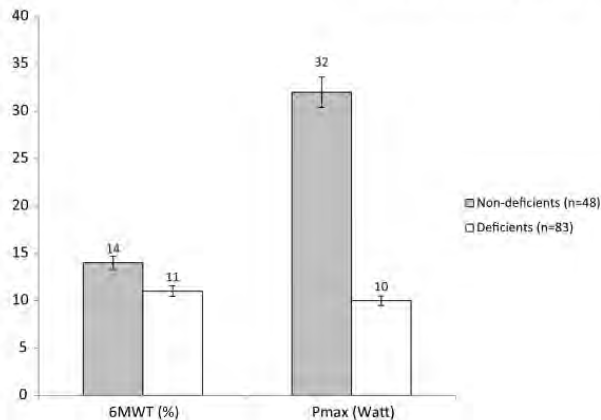
ns: nonsignificant difference.

**Table 2**  
Physical performance measurements before and after cardiovascular rehabilitation for patients with vitamin D deficiency and nondeficiency.

Measurements	Deficient ( $n = 83$ )	Nondeficient ( $n = 48$ )	<i>P</i> value
Initial			
6MWD	$82 \pm 18$	$89 \pm 12$	0.009
Pmax	$100 \pm 58$	$120 \pm 39$	0.006
Final			
6MWD	$93 \pm 18$	$103 \pm 13$	0.001
Pmax	$110 \pm 68$	$152 \pm 40$	0.00001
Gain			
6MWD	$11 \pm 8$	$14 \pm 9$	0.048
Pmax	$10 \pm 30$	$32 \pm 30$	0.00001

6MWD: 6-min walk test distance (% predicted); Pmax: maximal power (W).





**Fig. 1.** Improvement in 6 min walk test distance (6MWD: % predicted) and maximal power (Pmax) after cardiovascular rehabilitation for patients with vitamin D deficiency and nondeficiency. \* $P < 0.05$ .

The association between deficiency and impaired physical fitness at entry into a CVR program is similar to the Toffanello et al. results. Boxer et al. also found increased 6MWD and  $\text{VO}_2$  associated with increased vitamin D level in 66 heart failure patients with  $\text{LVEF} < 40\%$  [15]. However, the authors found no change from baseline to 6 months after supplementation with 25OHD 50,000 IU/placebo/week for peak  $\text{VO}_2$ , 6MWD, timed up and go test, and isokinetics [16]. Therefore, the links between vitamin D level and physical fitness are unclear.

In the literature, we found many experimental arguments to support a positive effect of vitamin D on physical performance. Part of the explanation is that 1,25 vitamin D is involved in modulating and maintaining heart cell structure and function via a vitamin D receptor (VDR). For example, the vitamin affects the growth, proliferation and morphology of murine cardiomyocytes (HL-1 cells) [5,21]. Moreover, 25OHD level is associated with left ventricular thickness and  $\text{LVEF}$  in heart failure subjects. Ameri et al. showed significantly increased LV end-diastolic and end-systolic diameters and LV end-diastolic and end-systolic volumes in heart failure patients with 25OHD level  $< 25 \text{ nmol/L}$  [22]. From a vascular point of view, vitamin D has an impact on regulating smooth muscle cell growth, thrombogenicity, fibrinolysis and endothelial regeneration [23]. Sypniewska et al. showed a relation between 25OHD3 and arterial wall thickness and stiffness, and systolic and diastolic blood pressure in 158 patients from the general population [24]. Finally, 25OHD is associated with peripheral muscle changes; it increases muscle cell contractility in animals [25] and shows modifications on histology. Vitamin D supplementation increases intramyonuclear VDR concentration in type II fibers, type II muscle fiber diameter and percentage of type II fibers [25,26]. Of interest, type II muscle fibers are the first to be recruited for short intense exercises such as preventing a fall. In brief, the lesser physical fitness and smaller gain after CVR with vitamin D deficiency than nondeficiency could result from several mechanisms related to the action of vitamin D on muscles and the CV system that determine adaptation to physical exercise.

Many questions remain concerning the exact causality role of vitamin D because most of but not all studies found that vitamin D supplementation did not improve functional capacity in CVD [15,23]. For example, Amin et al. found that restoration of 25OHD level after 4 months of supplementation was associated with improved NYHA class ( $P < 0.001$ ) and 6MWD ( $P < 0.001$ ) and decreased probone natriuretic protein level ( $P < 0.001$ ) in 100 heart failure patients [27]. However, Witham et al., in a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial, followed

patients with heart failure  $\geq 70$  years old with 25OHD level  $< 50 \text{ nmol/L}$  (20 ng/ml) receiving 100,000 U oral vitamin D2 or placebo at baseline and 10 weeks. 6MWD did not improve in the treatment group relative to the placebo group. No significant benefit was seen on timed up and go testing, subjective measures of function, and daily activity [28].

Vitamin D deficiency could also be an indicator of CVD severity, and therefore continuing CVR for deficient patients after supplementation would be of interest. Comparisons could be made with diabetic coronary patients with lesser improvement after CVR and those without diabetes [29]. Vitamin D normal level may be necessary but not sufficient to improve physical fitness because our results showed less improvement with vitamin D deficiency. Therefore, vitamin D supplementation and physical training should be associated to better improve functional capacity.

The main limitation of our study is that it is a retrospective work, which explains in part the missing data on calcium, phosphorus and parathyroid hormone levels and 25OHD level after supplementation or nutrient deficiency. We have showed only an association, which does not mean causality. Confounding factors such as seasonal impact, initial physical level and other vitamin deficiency were not analyzed. Another limitation could be that vitamin D deficiency may be associated with a particular profile with different habits of daily life, such as practising fewer physical activities outside. Moreover, the relatively young age of patients –  $55 \pm 12$  versus  $57 \pm 13$  years for deficient and non-deficient patients, respectively, as compared with 58.6 for patients under CVR in France [30] – could also have affected our results. Finally, we have no data concerning vitamin D supplementation during CVR or other nutrient deficiency. However, if supplementation was initiated during CVR, this supplementation was not completely achieved at the reevaluation, thereby limiting interferences with our results. Patients perhaps might have changed their nourishment after nutritional therapeutic education sessions, which could have affected our results even if vitamin D recharge delay is longer [31].

Further study could investigate the potential synergic effects of supplementation in vitamin D and training, to add an isokinetics evaluation (muscular performance) and to take into account the seasonal variation in vitamin D level as a possible confounding factor.

## 5. Conclusion

Vitamin D deficiency may be associated with impaired physical fitness at entry into a CVR program for patients with heart failure, with a smaller gain in physical fitness after the program, probably related to the known action of vitamin D on the muscle. More studies need to be done.

## Funding sources

None.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## Acknowledgments

We thank the paramedical staff from the cardiovascular rehabilitation unit, CHU de Toulouse, Rangueil, France.

## References

- [1] Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the



- United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159–65. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.11.1159>.
- [2] Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558S–64S.
- [3] Salanave B, Vernay M, Szego E, Malon A, Deschamps V, Hercberg S, et al. Physical activity patterns in the French 18–74-year-old population: French Nutrition and Health Survey (Etude Nationale Nutrition Santé, ENNS) 2006–2007. *Public Health Nutr* 2012;15:2054–9. <http://dx.doi.org/10.1017/S136898012003278>.
- [4] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
- [5] Polly P, Tan TC. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function. *Front Physiol* 2014;5. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00145>.
- [6] Liu L, Chen M, Hankins SR, Núñez AE, Watson RA, Weinstock PJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol* 2012;110:834–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.013>.
- [7] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.
- [8] Rejnmark L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2:25–37. <http://dx.doi.org/10.1177/2040622310381934>.
- [9] Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Low serum vitamin D does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:912–7.
- [10] Annweiler C, Schott-Petelaz AM, Berrut G, Kressig RW, Bridenbaugh S, Herrmann FR, et al. Vitamin D deficiency-related quadriceps weakness: results of the Epidemiologie De l'Osteoporose cohort. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:368–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02118.x>.
- [11] Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440–6.
- [12] Houston DK, Toole JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1793–801. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03601.x>.
- [13] Mowé M, Haug E, Böhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:220–6.
- [14] Toffanello ED, Perissinotto E, Sergi G, Zambon S, Musacchio E, Maggi S, et al. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.V.A. study. *PloS One* 2012;7:e34950. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034950>.
- [15] Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:454–61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01601.x>.
- [16] Boxer RS, Kenny AM, Cheruvu VK, Vest M, Flutem JJ, Piña IL. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with functional capacity in older adults with heart failure. *Am Heart J* 2010;160:893–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.004>.
- [17] Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979;60:760–6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.60.4.760>.
- [18] Cohen A, Abergel E, Blanchard B, et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications de l'écho-Doppler cardiaque. *Arch Mal Cœur* 2003;96:223–63.
- [19] Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique des épreuves d'effort chez l'adulte en cardiologie n.d.
- [20] Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:533–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.099>.
- [21] Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NCMC* 2010;20:633–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.01.002>.
- [22] Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006;186:20–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.046>.
- [23] Sypniewska G, Pollak J, Strozecki P, Camil F, Kretowicz M, Janikowski G, et al. 25-hydroxyvitamin D, biomarkers of endothelial dysfunction and subclinical organ damage in adults with hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:114–21. <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpt174>.
- [24] Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int* 1978;13:189–93.
- [25] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2005;20:187–92. <http://dx.doi.org/10.1159/000087203>.
- [26] Amin A, Minaee S, Chitsazan M, Naderi N, Taghavi S, Ardehshiri M. Can vitamin D supplementation improve the severity of congestive heart failure? *Congest Heart Fail Greenwich Conn* 2013;19:E22–8. <http://dx.doi.org/10.1111/chf.12026>.
- [27] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:195–201. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.907899>.
- [28] Vergès B, Patois-Vergès B, Cohen M, Lucas B, Galland-Jos C, Casillas JM. Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in Type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2004;21:889–95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01262.x>.
- [29] De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S, et al. Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;5:84–92.
- [30] Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DEC, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ Can Med Assoc* 2010;182:E610–8. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080663>.

- c) Annexe 3 : Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial

RESEARCH ARTICLE

# Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial

Florent Besnier<sup>1\*</sup>, Victorine Lenclume<sup>1</sup>, Patrick Gérardin<sup>1</sup>, Adrian Fianu<sup>1</sup>, Jérémy Martinez<sup>1</sup>, Nadège Naty<sup>1</sup>, Sylvaine Porcherat<sup>1</sup>, Karim Boussaid<sup>1</sup>, Stéphane Schneebeli<sup>2</sup>, Eric Jarlet<sup>2</sup>, Sarah Hatia<sup>3</sup>, Georges Dalleau<sup>4</sup>, Chantal Verkindt<sup>4</sup>, Jean-Frédéric Brun<sup>5</sup>, Marie-Paule Gonthier<sup>3</sup>, François Favier<sup>1</sup>

**1** INSERM, CIC 1410, Saint-Pierre, F-97410, France, **2** Unit of Diabetology, Endocrinology, Metabolic Diseases, University Hospital of La Réunion, Saint Pierre, La Réunion, **3** UMR DETROI, INSERM U1188, University of La Reunion, Sainte Clotilde, La Réunion, **4** Intercultural Determinants of Motricity and Sports Performance Research Group (DIMPS), University of La Réunion, Le Tampon, La Réunion, **5** Department of Clinical Physiology (CERAMM, U1046 INSERM), University Hospital of Montpellier, France, UMR9214 CNRS, « physiology and experimental medicine: heart-muscles », University of Montpellier, Montpellier, France

\* florent.besnier@hotmail.fr



CrossMark  
click for updates

 OPEN ACCESS

**Citation:** Besnier F, Lenclume V, Gérardin P, Fianu A, Martinez J, Naty N, et al. (2015) Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 10 (11): e0139246. doi:10.1371/journal.pone.0139246

**Editor:** Noel Christopher Barengo, University of Tolima, COLOMBIA

**Received:** March 17, 2015

**Accepted:** September 6, 2015

**Published:** November 10, 2015

**Copyright:** © 2015 Besnier et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The Centre Hospitalier Universitaire of La Réunion was the study sponsor. This research was supported by grants of La Réunion island authorities (CPER 2012) and by the European Research and Development Fund (POCT FEDER 2007–2013). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Abstract

### Objectives

Lifestyle combined interventions are a key strategy for preventing type-2 diabetes (T2DM) in overweight or obese subjects. In this framework, LIPOXmax individualized training, based on maximal fat oxidation [MFO], may be a promising intervention to promote fat mass (FM) reduction and prevent T2DM. Our primary objective was to compare three training programs of physical activity combined with a fruit- and vegetable-rich diet in reducing FM in overweight or obese women.

### Design and setting

A five months non-blinded randomized controlled trial (RCT) with three parallel groups in La Réunion Island, a region where metabolic diseases are highly prevalent.

### Subjects

One hundred and thirty-six non-diabetic obese (body mass index [BMI]: 27–40 kg/m<sup>2</sup>) young women (aged 20–40) were randomized (G1: MFO intensity; G2: 60% of VO<sub>2</sub>-peak intensity; G3: free moderate-intensity at-home exercise following good physical practices).

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Abbreviations:** BMI, body mass index; CHO, carbohydrates oxidation; CO<sub>2</sub>, carbon dioxide production; CVD, cardiovascular diseases; FFM, fat free mass; FM, fat mass; FPG, fasting plasma glucose; GPP, guideline of good physical practices; HbA<sub>1c</sub>, glycosylated haemoglobin; HIIE, high-intensity intermittent exercises; HISS, high-intensity steady state; HR, heart rate; MAP, maximal aerobic power; MFO, maximal fat oxidation; PA, physical activity; RCT, randomized controlled trial; RER, respiratory exchange ratio; SSE, steady state exercises; T2DM, type-2 diabetes mellitus; VO<sub>2</sub>, oxygen consumption; WHO, World Health Organization.

## Outcomes

Anthropometry (BMI, bodyweight, FM, fat-free mass), glucose (fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR) and lipid (cholesterol and triglycerides) profiles, and MFO values were measured at month-0, month-3 and month-5.

## Results

At month-5, among 109 women assessed on body composition, the three groups exhibited a significant FM reduction over time (G1:  $-4.1 \pm 0.54$  kg; G2:  $-4.7 \pm 0.53$  kg; G3:  $-3.5 \pm 0.78$  kg,  $p < 0.001$ , respectively) without inter-group differences ( $p = 0.135$ ). All groups exhibited significant reductions in insulin levels or HOMA-IR index, and higher MFO values over time ( $p < 0.001$ , respectively) but glucose control improvement was higher in G1 than in G3 while MFO values were higher in G1 than in G2 and G3. Changes in other outcome measures and inter-group differences were not significant.

## Conclusion

In our RCT the LIPOXmax intervention did not show a superiority in reducing FM in overweight or obese women but is associated with higher MFO and better glucose control improvements. Other studies are required before proposing LIPOXmax training for the prevention of T2DM in overweight or obese women.

## Trial Registration

ClinicalTrials.gov [NCT01464073](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01464073)

## Introduction

Over the past three decades, the burden of obesity has nearly doubled worldwide [1]. Indeed, according to a recent World Health Organization (WHO) report, 1.46 billion adults were overweight (body mass index [BMI]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) in 2008, and of these, 205 million men and 297 million women were obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). In La Réunion Island, Favier and co-workers confirmed in the REDIA study that women have a higher prevalence of overweight or obesity than men (47% vs 43%, BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>  $p = 0.002$ ) [2].

The causal relationship between obesity, metabolic syndrome (MS) and conditions such as type-2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular diseases (CVD) and cancer is now well documented. [3] Thus, in our setting, sedentary lifestyle and the high prevalence of obesity may partially explain the high prevalence of T2DM in the 30–69 age group for women (17.3%) [2,4]. In line with this picture, the literature dedicated to preventive strategies for obesity and related complications provides evidence that lifestyle interventions combining regular physical activity (PA) and diet were cost-effective [5–8]. As visceral adiposity is the milestone of cardiovascular complications, it is thus imperative to propose preventive measures based on fat mass (FM) reduction in obese people. However, despite the high level of proofs and indisputable usefulness, the level of prescription of strategies based on regular PA remains poor in this population. According to the American College of Sports Medicine, a dose–response is expected between the amount of PA and the intensity of weight reduction: “less than 150 minutes a week of PA promotes minimal weight loss, PA  $> 150$  min/wk results in moderate weight loss of  $\sim 2$ –3 kg,



PA between 225–420 min/week results in 5–7.5 kg weight loss”. Importantly, “PA improves weight loss when diet restriction is modest but not when diet restriction is substantial” [9]. In this framework, a growing body of evidence has shown that the benefits of PA in obese people are limited when it is not individualized, regular, and based on a “moderate intensity”. The concept of individualization of exercise training has led some experts to recommend the use of sub-maximal self-parameters for guiding the prescription of PA exercises [10,11]. Moreover, Salvadego and coll [12]. have proposed that PA prescription in obese people takes into account the “metabolic answer” to the effort, represented by the adaptation kinetics of several parameters including oxidative metabolism and exercise tolerance biomarkers, and not only the maximal oxygen consumption (VO<sub>2</sub> peak) or the maximal heart rate (HR peak).

In this context, the threshold of maximal lipid oxidation has been sought [13]. This is usually measured by indirect calorimetry during an incremental exercise test. According to the balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise [14], carbohydrates oxidation (CHO) increases proportionally to the intensity of exercise, whereas lipids oxidation reaches a maximum at an intensity defining the “LIPOXmax” and then decreases. LIPOXmax differs between individuals, and its measure allows the determination, for each subject, of the optimal intensity in an effort to achieve maximal lipid consumption during exercise sessions. So far, the use of indirect calorimetry enables the prescription of an individualized training program in order to optimize the oxidation of lipids. Several works have highlighted the efficiency of LIPOXmax training on FM loss, glucose control and muscular metabolism in obese or diabetic subjects [15–27]. However, in these studies the lack of control group did not allow to conclude whether the improvements are due to the LIPOXmax training or to the endurance exercise training *per se*. To the best of our knowledge, no study has yet compared the individualized LIPOXmax training to a standardized training guided by the percentage of VO<sub>2</sub> peak, or by the Guideline of Good Physical Practices (GPP) in obese women.

Alongside individualized PA training programs, the WHO encourages the consumption of at least five portions of fruits and vegetables per day [28]. Micronutrients, fibre, and phytochemicals are associated with risk reductions of CVD [29] and T2DM [30]. Furthermore, FM loss is facilitated when a fruits and vegetables diet is combined with regular PA [9]. Unfortunately, obese subjects consume fewer vitamins and antioxidants of fruits and vegetables origin compared with non-obese subjects [31–33]. Thus, fruits and vegetables consumption must be strongly encouraged in this at-risk population.

The primary objective of the “LIPOXmax-Réunion” study was to compare three PA training programs combined with fruits and vegetables supplementation, in reducing FM in overweight or obese sedentary women. Secondary objectives were to assess changes in body composition, glucose and lipid profiles, and maximal fat oxidation measures.

## Methods

The protocol of the LIPOXmax-Réunion RCT and supporting CONSORT checklist are available as supporting information; see [S1 Protocol](#) (full protocol in French), [S2 Protocol](#) (brief English translation), and [S1 CONSORT Checklist](#).

## Design and setting

The “LIPOXmax-Réunion” study was a non-blinded, randomized controlled trial (RCT) with three parallel groups. All participants were recruited in a single centre (CHU Sud-Réunion) between November 2011 and April 2012 and followed-up over five months, between December 2011 and September 2012.

## Participants

After providing written consent for participation, eligible overweight or obese women were enrolled in the study. The eligible criteria were, as follows: aged between 20 and 40, overweight or obese (BMI: 27 to 40 kg/m<sup>2</sup>), sedentary life style (< 2 hours of PA per week), clinically stable, namely non-diabetic (fasting plasma glucose < 7 mmol/L, HbA1c < 6.5%), and able to practise exercise training.

Non-inclusion criteria were hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg), contra-indication to PA training, cardiovascular and/or respiratory disease diagnosed by a cardiorespiratory exercise test, myopathy, cancer, acute and chronic inflammatory diseases, end-stage renal disease, digestive system surgery, previous treatment by steroids, thyroid hormone HRT, antidepressants or neuroleptics, pregnancy, participation in the previous month in a program of training or a diet.

## Ethics and funding

This research was approved by the Ethical Research Committee of the University of Bordeaux III and was registered with an approved ICMJE clinical trial registry: NCT01464073 [ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464073](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464073). This research was supported by grants of La Réunion island authorities (CPER 2012) and by the European Research and Development Fund (POCT FEDER 2007–2013). The sponsors played no role in determining the study design, data collection, analysis and interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data and had the final responsibility for the decision to submit for publication.

## Randomization

After inclusion, subjects were randomly assigned to one of the three groups: G1 (LIPOXmax); G2 (60% VO<sub>2</sub>max); G3 (GPP at-home, 30 minutes minimum per day at a moderate intensity).

Randomization was stratified on baseline BMI status defined as follows: stratum 1:  $27.0 \leq \text{BMI} < 30.0$  kg/m<sup>2</sup>, stratum 2:  $\text{BMI} \geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>. The two lists of randomization were provided by the statistician of the Centre for Clinical Investigation (AF) before starting the research, using Ralloc program of Stata v10.0<sup>®</sup> (randomization by block with equal block size = 3, and balanced allocation ratio 1:1:1). The statistician gave the individual intervention's assignment to the research coordinator who informed the participant.

## Intervention

**Exercise training programs.** All training sessions for G1 and G2 were performed in the hospital on cyclo-ergometers (CARE– Sprinter XP) and were supervised by a PA coach (JM). G1 (LIPOXmax) was conducted at a low-endurance intensity eliciting the maximal lipid oxidation measured by indirect calorimetry, four times a week for 55 minutes. G2 (60% VO<sub>2</sub>max) subjects exercised four times a week for 35 minutes at moderate-intensity, corresponding to 60% of the VO<sub>2</sub> peak. The duration of PA was levelled between groups to an isocaloric exercise per session of 20 kJ.kg Fat Free Mass<sup>-1</sup>. G3 (GPP at-home) subjects were assigned a daily free practice of 30 minutes of moderate-intensity exercise. All the participants were given a pedometer (Dista Newfeel 400<sup>®</sup>), a HR monitor (Kalenji 300<sup>®</sup>) and a PA booklet where the duration (minutes), intensity (recorded on a Borg scale graded 1 to 10), and the type of exercise had to be noted. This booklet was checked twice a month.

**Dietary intervention.** To ensure a healthy balanced diet throughout the RCT, all subjects participated in a nutritional educational workshop conducted by a dietician prior to the start of

the PA programs. Over the 5-month intervention period, all subjects received a free supplementation of five portions of fruits and vegetables a day.

**Outcome measures.** The primary outcome was the FM change expressed in kilograms and measured by Dual X-ray absorptiometry (DXA—GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) between the inclusion (M0) and the end of the intervention at the fifth month (M5). Secondary outcomes were measured at inclusion (M0), at the third- (M3) and at the fifth-month (M5). They included total body mass, FM, fat free mass (FFM), plasma lipids (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), insulin resistance (as measured by the HOMA-IR index), and the exercise's metabolic profile with the determination of the maximal fat oxidation (MFO).

**Anthropometric measures.** After a whole fasting night, total body mass and regional body composition were measured by DXA. Height was measured to the nearest 0.5 cm using a standardized height gauge. BMI was calculated as weight (kg)/height<sup>2</sup> (m).

**Maximal cardiorespiratory exercise test.** Cardiorespiratory fitness was measured during a cyclo-ergometer incremental test (Ergoline Bosch 500, Berlin, Germany). Oxygen (VO<sub>2</sub>) and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) were registered by a breath by breath analysis and heart rate (HR) was recorded continuously by a 12-lead electrocardiogram (Ergostik, Geratherm Medical AG, Geschwenda, Germany). After a warm upload of 20 Watts for two minutes, 15 Watts increments were applied each minute, up to exhaustion. Maximal oxygen consumption (VO<sub>2peak</sub>) was calculated in the last 30 seconds of the test. Maximal aerobic power output (MAP in W) was determined as the power developed at the latest accomplished workload.

**Metabolic exercise test.** After a whole fasting night, the women performed an exercise test on a cyclo-ergometer connected to the analyser for gas exchange measurements (VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub>) and to the HR monitor. The test consisted of a progressive five- to six-minute steady state workload corresponding to 20%, 30%, 40%, 50%, 60% of MAP as generally used to individualize the increment of testing [13,17]. VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub> and HR were recorded during the last two minutes of each stage in order to calculate the substrate oxidation flow rates [34].

**Maximal Fat Oxidation.** Substrate oxidation was calculated from the measurement of the respiratory exchange ratio (RER = VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) to determine whole body substrate oxidation. RER is the most widely used method for determination of fuel utilization. Fat oxidation rates were calculated from the gas exchange measurements according to the non-protein respiratory quotient technique using the following equation: Fat (mg.min<sup>-1</sup>) = -1.7012×VCO<sub>2</sub> + 1.6946×VO<sub>2</sub> (gas volume expressed in ml.min<sup>-1</sup>) [35].

The MFO is the point where fat oxidation induced by increasing workload reaches a maximum, followed by a decrease when CHO becomes the predominant fuel. The corresponding HR expressed as beats per minute (bpm) at MFO intensity was recorded individually and then applied to control the intensity of exercise training in G1 (LIPOXmax).

## Statistical analysis

**Prior sample size calculation.** The primary outcome measure was the individual FM change from the inclusion to the end of the follow-up, five months later ( $\Delta_{M5-M0}$ , in kg). To the best of our knowledge, LIPOXmax intervention, sustained over five months, had never been compared to other PA training programs in a population of young overweight or obese women; thus it was not possible to use an expected effect value in sample size calculation. As a consequence, our RCT was designed to detect a minimal FM difference of 1.5 kg (standard deviation:  $\pm$  2.0 kg) between G1 and G2. For multiple comparison purposes,  $\alpha$  risk was set to

1.67% using Bonferroni correction (0.05:3), statistical power (1- $\beta$ ) to 80%, in bilateral hypothesis.

Under these conditions, 38 women per group had to be recruited and followed to satisfy the analysis.

This number was raised to 42 to anticipate a 10% loss due to protocol deviation or loss-to-follow-up, leading to the enrolment of a total of 126 women.

**Statistical methods.** Data were summarized by mean  $\pm$  standard deviation (SD) or 95% confidence interval (95% CI), median (interquartile range) and percentages. Baseline inclusion characteristics were compared between groups using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis non parametric test for quantitative variables, or using Chi2 test or Fisher exact test for qualitative variables, as appropriate. Baseline exercise tests at inclusion were compared between groups using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis non parametric test, as appropriate. Changes in anthropometric characteristics were compared between groups using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis non-parametric test, as appropriate, post-hoc analysis being performed with Student-T tests. Repeated ANOVA measures allowed estimating time effect (M0-M3-M5), group effect (G1-G2-G3) and the interaction time\*group. Wilcoxon rank-sum test was used to analyse the differences between G1 and G2.

The primary outcome and the other five-month changes were analyzed between M5 and M0 within the group of subjects for whom these data were available. The longitudinal evolution of metabolic parameters was analyzed for the subjects for whom the M0, M3 and M5 data were complete. Missing observations were excluded. Except for the aforementioned post hoc analysis, the significance level was set to 5%. Analyses were carried out using SAS<sup>®</sup> version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Selection of participants

The LIPOXmax-Réunion flow chart depicting the distribution of the participants throughout the RCT is presented in Fig 1. Of the 156 women eligible for the study, 136 were enrolled and randomized between November 2011 and April 2012. Of these, 109 subjects were subsequently followed-up five months between December 2011 and September 2012. They were assessed at M0 and M5 (80.1% of all randomised subjects), and among them, 103 had satisfied the complete protocol with M0, M3 and M5 evaluations (75.7% of all randomised subjects). No selection bias was observed between randomized participants and non-participants, regardless of the definition of participation used (subjects assessed at M0-M5, or at M0-M3-M5).

### Baseline characteristics

The physical characteristics of subjects are presented in Table 1. Women were aged on average 30 years old. More than three-quarters of them were obese (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) and 86.6% had a high waist circumference according to the NCEP/ATP-III thresholds.

Overall, the percentage of FM was 47.1% and the one of FFM 51.3%. Eighty percent were insulin resistant (HOMA-IR index  $>$  2.5). Mean of MFO was of 153.4 mg/min. At M0, there was no difference among the three groups in socio-demographic and anthropometric data (Tables 1 and 2). There were no differences between subjects who dropped out and subjects who participated in all of the longitudinal study, which could distort the basic characteristics (Fig 1). Analyses of bias of selection are available as supporting information; see S1–S4 Tables.

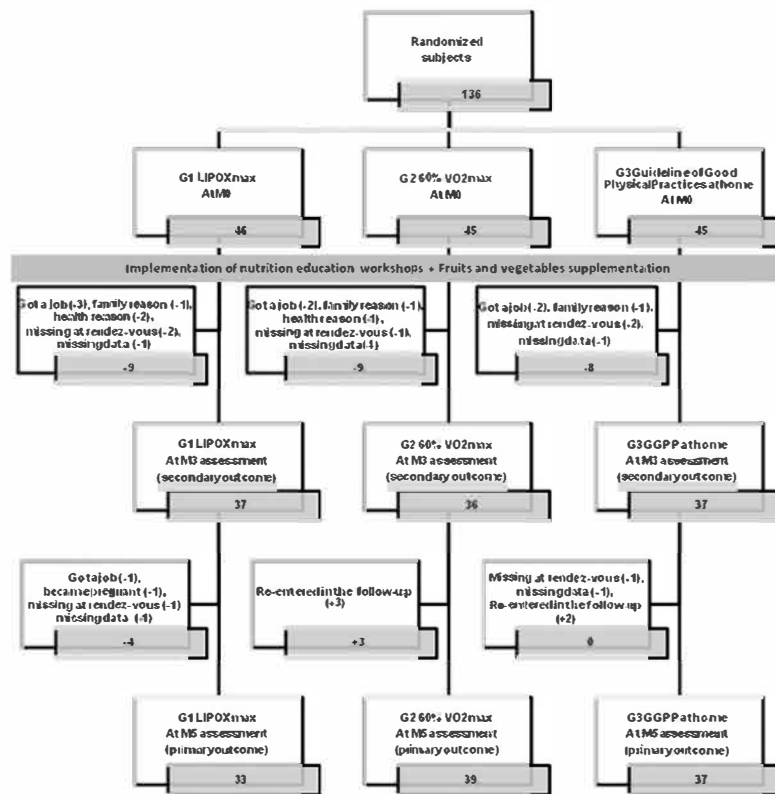


Fig 1. LIPOXmax Réunion Flow chart.

doi:10.1371/journal.pone.0139246.g001

### Implementation of training programs

For G1 and G2, PA was levelled on the maximal and metabolic cardiorespiratory values. To obtain the same energy expenditure between each group ( $20 \text{ kJ} \cdot \text{kg FFM}^{-1}$ ), G1 training sessions were longer in duration than those for G2 (53 min vs. 37 min,  $p < 0.001$ ). The intensity of exercise was lower for G1 than for G2 (45% vs. 60%  $\text{VO}_2\text{max}$ ; 119 vs. 140 bpm; 42 vs. 76 Watts;  $p < 0.001$ , respectively).

G3 women practised on average two different types of exercise. The examination of the PA booklets revealed that 80.6% of the women practised walking, 45.2% fitness or gymnastics, 48.4% outdoor biking, 29.0% dancing (Zumba), 19.4% swimming and 12.9% indoor biking. The weekly average number of PA sessions was 3.4 ( $\pm 0.9$  SD, min-max: 0.8–4.7). The weekly average time spent on physical exercises was 197.7 minutes ( $\pm 67.5$  min. SD, min-max: 48.6–350.2 min.). Self-perceived intensity reported using the Borg scale ranged from three to five.

### Changes in anthropometric and body composition parameters

Anthropometric and body composition parameters were measured by DXA at M0 and M5. Accordingly, the evolution of DXA measures were analysed for the 109 subjects who had fully completed M5 data. Results are summarized in Table 3.



**Table 1. Baseline inclusion characteristics for LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial participants.**

	All groups N = 136	G1: LIPOXmax N = 46	G2: 60% VO2max n = 45	G3: GPP at home n = 45	p-value
<b>Socio-demographic characteristics</b>					
Age (years)	30.1 ± 5.6	30.5 ± 5.9	29.0 ± 4.9	30.9 ± 5.8	0.186*
School level:					
Secondary school (pupils from 10 to 15)	8.8%	15.2%	8.9%	2.2%	0.134*
Upper forms (pupils from 15 to 18)	46.3%	47.8%	37.8%	53.3%	
A-level or Higher school	44.9%	37.0%	53.3%	44.4%	
Number of children at home †	1.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	0.167*
Number of children ‡	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–3.0)	1.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–3.0)	0.181*
Recipient of CMU	64.0%	69.6%	62.2%	60.0%	0.609
Living in a couple	51.5%	54.3%	42.2%	57.8%	0.300
<b>Anthropometric characteristics</b>					
Height (cm)	161.5 ± 5.8	162.6 ± 4.6	160.6 ± 6.6	161.4 ± 6.1	0.263
Weight (kg)	86.6 ± 11.6	88.2 ± 11.5	85.5 ± 12.1	86.1 ± 11.5	0.518
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.1 ± 3.5	33.3 ± 3.8	33.1 ± 3.5	33.0 ± 3.3	0.950*
< 30 kg/m <sup>2</sup>	24.3%	21.7%	24.4%	26.7%	0.860
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	75.7%	78.3%	75.6%	73.3%	
Waist size (cm)	97.9 ± 9.0	98.7 ± 9.4	96.3 ± 8.5	98.8 ± 8.9	0.342
< 88 cm	12.5%	6.5%	17.8%	13.3%	0.256*
≥ 88 cm	87.5%	93.5%	82.2%	86.7%	
Hips (cm)	121.0 ± 8.3	121.0 ± 8.5	121.1 ± 9.3	121.0 ± 7.2	0.996
Report Waist / Hips	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.302
Report Waist/ Hips:					
< 0.9	89.0%	87.0%	88.9%	91.1%	0.941*
≥ 0.9	11.0%	13.0%	11.1%	8.9%	
Fat mass (kg)	39.9 ± 7.9	40.2 ± 7.8	40.2 ± 8.5	39.3 ± 7.4	0.819
Fat mass (%)	47.1 ± 3.8	46.6 ± 3.8	47.9 ± 4.0	46.7 ± 3.6	0.195
<b>Anthropometric characteristics</b>					
Troncal Fat Mass (kg)	18.6 ± 4.6	18.8 ± 5.0	18.6 ± 4.4	18.3 ± 4.6	0.885
Android Fat Mass (kg)	3.4 ± 1.0	3.4 ± 0.9	3.4 ± 1.0	3.4 ± 1.0	0.933
Gynoid Fat Mass (kg)	7.0 ± 1.5	7.0 ± 1.4	7.2 ± 1.8	6.9 ± 1.3	0.542
Fat Free Mass (kg)	44.2 ± 4.8	45.4 ± 5.0	42.9 ± 4.3	44.3 ± 5.0	0.059*
Fat Free Mass (%)	51.3 ± 3.6	51.8 ± 3.6	50.6 ± 3.8	51.7 ± 3.4	0.206
Troncal Fat Free Mass (kg)	18.5 ± 2.3	19.0 ± 2.4	17.9 ± 1.9	18.6 ± 2.5	0.051
Android Fat Free Mass (kg)	2.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.4	0.050
Gynoid Fat Free Mass (kg)	6.9 ± 0.9	7.1 ± 0.8	6.8 ± 0.9	6.9 ± 0.9	0.234
<b>Blood pressure</b>					
Systolic blood pressure (mm Hg)	117.0 ± 9.9	117.8 ± 9.2	115.7 ± 11.4	117.5 ± 9.1	0.565
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74.4 ± 8.5	74.8 ± 8.8	74.3 ± 8.7	74.3 ± 8.1	0.950
<b>Lipid profile</b>					
Total Cholesterol (mmol/L)	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.6 ± 0.8	0.890
LDL Cholesterol (mmol/L)	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.8	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.7	0.929
HDL Cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.773
HDL-C/LDL-C ratio	0.48 ± 0.21	0.49 ± 0.25	0.47 ± 0.17	0.49 ± 0.19	0.699*
Triglycerides (mmol/L)	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.6	0.297*
<b>Glucose profile</b>					

(Continued)

Table 1. (Continued)

	All groups N = 136	G1: LIPOXmax N = 46	G2: 60% VO2max n = 45	G3: GPP at home n = 45	p-value
HbA1c(%)	5.5 ± 0.3	5.5 ± 0.4	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.3	0.363*
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.0 ± 0.5	5.0 ± 0.4	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.535*
Insulin (m U/L)	20.0 ± 11.3	20.8 ± 9.6	21.5 ± 13.7	17.6 ± 9.8	0.086*
HOMA-IR index	4.5 ± 2.8	4.7 ± 2.5	4.8 ± 3.5	3.9 ± 2.2	0.141*
Insulin resistant (HOMA-IR index > 2.5)	80.0%	84.4%	80.0%	75.6%	0.574

† Data are medians and interquartile range.

‡ Data are medians and interquartile range. Otherwise, data are means ± SD or percentages. CMU: universal health coverage.

HOMA-IR index: Homeostasis Model Assessment estimated insulin resistance index. p-values refer to comparison between the three groups by oneway ANOVA or Kruskal-Wallis non parametric tests (\*) for quantitative variables, and by Chi2 test or Fisher exact tests (\*) for qualitative variables.

doi:10.1371/journal.pone.0139246.t001

At M5, each group (G1, G2, G3) exhibited a significant decrease in total body weight over time (intra-group differences: -5.0±0.6; -5.4±0.7; -3.5±0.9 kg respectively, p<0.001), BMI (-1.8±0.2; -2.1±0.3; -1.4±0.3 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001) and FM (-4.1±0.5; -4.7±0.5; -3.5±0.8 kg, p<0.001). However, there were no significant inter-group differences with respect to these three parameters (p = 0.172; p = 0.194; p = 0.135, respectively). Of note, FM decreased significantly in the total body and main body segments in the three groups: -2.4±0.4 vs -3.0±0.4 vs -2.1±0.4 kg in the trunk, -0.5±0.1 vs -0.6±0.1 vs -0.4±0.1 kg in the android area, -0.8±0.1 vs -0.8±0.1 vs -0.7±0.1 kg in the gynoid area for G1, G2, G3, respectively. In contrast, FFM

Table 2. Baseline exercise tests at inclusion for LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial participants.

	All groups n = 136	G1: LIPOXmax n = 46	G2: 60% VO2max n = 45	G3: GPP at home n = 45	p-value
<b>Maximal exercise test</b>					
VO2max (L/min)	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.3	0.645
VO2max (mL/min/kg FFM)	42.5 ± 6.3	42.0 ± 6.7	43.3 ± 6.2	42.3 ± 6.1	0.632*
HRmax (bpm)	173.0 ± 11.3	170.5 ± 10.1	176.1 ± 12.0	172.5 ± 11.3	0.072*
RER	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.585*
Wmax (W)	136.0 ± 19.9	137.2 ± 21.6	132.6 ± 21.1	138.4 ± 16.2	0.429*
<b>Metabolic exercise test</b>					
HR at LIPOXmax (bpm)	120.9 ± 13.6	118.5 ± 11.6	121.3 ± 13.7	123.0 ± 15.3	0.263*
W at LIPOXmax (W)	43.4 ± 12.1	41.9 ± 11.9	42.8 ± 12.0	45.6 ± 12.5	0.397*
W at LIPOXmax (% Wmax)	32.2 ± 8.3	30.9 ± 8.7	32.5 ± 8.4	33.1 ± 7.6	0.402*
Borg at LIPOXmax (6-20)	11.2 ± 1.1	11.0 ± 1.2	11.2 ± 1.0	11.4 ± 1.1	0.089*
VO2 at LIPOXmax (ml/min)	843.5 ± 142.3	844.2 ± 113.5	825.9 ± 154.6	860.3 ± 156.5	0.522
VO2 at LIPOXmax (% VO2max)	45.7 ± 8.3	45.2 ± 7.4	45.3 ± 9.6	46.8 ± 8.0	0.621
<b>Maximal Lipid Oxidation</b>					
MFO (mg/min)	153.4 ± 42.9	151.6 ± 36.7	143.9 ± 38.4	164.6 ± 50.6	0.135*
MFO (mg/min/kg FFM)	3.5 ± 1.0	3.4 ± 0.9	3.4 ± 1.0	3.7 ± 1.0	0.170*

Data are means ± SD. FFM: Fat Free Mass. HR: Heart Rate. RER: Respiratory Exchange Ratio. W: Power. MFO: Maximal Fat Oxidation. p-values refer to comparisons between the three groups by one-way ANOVA or Kruskal-Wallis non parametric tests (\*).

doi:10.1371/journal.pone.0139246.t002

**Table 3. Five-month changes in anthropometric and body composition in LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial participants.**

	G1: LIPOXmax n = 33	G2: 60% VO2max n = 39	G3: GPP at home n = 37	p-value	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
<b>DXA characteristics</b>							
Weight (kg)	-5.0 (-6.5 to -3.4)	-5.4 (-6.8 to -4.0)	-3.5 (-5.0 to -2.1)	0.172	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-1.8 (-2.4 to -1.2)	-2.1 (-2.7 to -1.6)	-1.4 (-2.0 to -0.9)	0.194	-	-	-
Fat Free Mass (kg)	-0.8 (-1.2 to -0.3)	-0.7 (-1.1 to -0.3)	0.0 (-0.4 to 0.4)	<b>0.026</b>	0.820	<b>0.010</b>	0.032
Fat Free Mass (%)	2.2 (1.3 to 3.1)	2.7 (1.9 to 3.6)	2.6 (1.7 to 3.4)	0.703	-	-	-
Fat Mass (kg)	-4.1 (-5.4 to -2.7)	-4.7 (-5.9 to -3.5)	-3.5 (-4.8 to -2.3)	0.135*	-	-	-
Fat Mass (%)	-2.3 (-3.3 to -1.4)	-2.9 (-3.8 to -2.0)	-2.7 (-3.6 to -1.8)	0.663	-	-	-
Truncal Fat Mass (kg)	-2.4 (-3.3 to -1.5)	-3.0 (-3.8 to -2.2)	-2.1 (-2.9 to -1.3)	0.245	-	-	-
Android Fat Mass (kg)	-0.5 (-0.6 to -0.3)	-0.6 (-0.7 to -0.4)	-0.4 (-0.5 to -0.2)	0.169	-	-	-
Gynoid Fat Mass (kg)	-0.8 (-1.0 to -0.5)	-0.8 (-1.1 to -0.6)	-0.7 (-0.9 to -0.4)	0.441*	-	-	-
Truncal Fat Free Mass (kg)	-0.5 (-0.9 to -0.1)	-0.7 (-1.1 to -0.4)	-0.2 (-0.6 to 0.1)	0.148	-	-	-
Android Fat Free Mass (g)	-95.1 (-158.3 to -31.8)	-112.1 (-171.0 to -53.2)	-11.9 (-71.6 to 47.9)	<b>0.046</b>	0.702	0.059	0.020
Gynoid Fat Free Mass (g)	-139.5 (-268.2 to -10.8)	-157.3 (-277.2 to -37.3)	39.7 (-81.8 to 161.3)	0.100*	-	-	-

Data are changes from M0 to M5 (M5 minus M0): mean (95% confidence interval). M5: fifth month of intervention. *p* values refers to comparison between the three groups by one-way ANOVA model or Kruskal-Wallis non parametric test (\*). If *p*<0.05, post-hoc analysis was performed with Student's test to compare groups two-by-two at *p* = 0.0167 significance level according to Bonferroni's method.

doi:10.1371/journal.pone.0139246.t003

evolution over time was slightly different between groups (*p* = 0.026) and decreased for G1 and G2 (-0.8±0.2; -0.7±0.2 kg, respectively) while it remained stable for G3. Bonferroni correction revealed that change in FFM only differed between G1 and G3 (*p* = 0.010). As shown by the wide 95% CIs, over time the three groups exhibited a large variability in FM evolution (and on a broader spectrum, for all body characteristics) in response to the three different interventions.

### Changes in metabolic characteristics

Out of the 109 subjects assessed at M5, the analyses of metabolic characteristics were performed for the 103 subjects who had a complete longitudinal follow-up (M0, M3 and M5). These data are summarized in Table 4. Post hoc analyses have been performed to compare groups two by two (Tables 4 and 5).

Total cholesterol, triglycerides and FPG levels were stable over time. HDL-C/LDL-C ratio improved in the three groups throughout the intervention with different patterns (rapid but slight and transient response in G1, increasing response with time in G2 and G3). HbA1c decreased over time without significant inter-group differences.

Glucose control improved throughout the intervention, the percentage of insulin-resistant women (HOMA-IR index > 2.5) falling from 80% to 60% between M0 and M5. Insulin level and HOMA-IR index decreased in each group (overall time-by-group interaction *p* = 0.014, *p* = 0.011, respectively). However, the reductions in insulin and HOMA-IR index were markedly larger for G1 when compared to G3 (G1\*G3 time-by-group interactions, *p* = 0.004 for insulin and *p* = 0.002, for HOMA, respectively).

In line with these results, MFO expressed in mg.min<sup>-1</sup> increased significantly over time in each group (overall time-by-group interaction, *p*<0.001). As expected from the above data this change was larger for G1 than for G3 (time-by-group interaction G1\*G3, *p*<0.001) while it was also significant between G2 and G3 (time-by-group interaction G2\*G3, *p* = 0.004) but not



**Table 4. Longitudinal evolution of metabolic characteristics (month-0, month-3 and month-5) in LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial participants.**

	G1: LIPOXmax			G2: 60% VO2max			G3: GPP at home			Repeated-measures ANOVA		
	n = 33			n = 35			n = 35			p-values		
	M0	M3	M5	M0	M3	M5	M0	M3	M5	t	g	t x g
<b>Lipid profile</b>												
Total Cholesterol (mmol/L)	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.4 ± 0.9	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.4 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.4 ± 0.8	4.3 ± 0.8	0.085	0.978	0.436
LDL Cholesterol (mmol/L)	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.7	2.7 ± 0.7	2.7 ± 0.7	2.8 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.7	2.5 ± 0.7	< 0.001	0.910	0.283
HDL Cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.3	< 0.001	0.521	0.245
HDL-C/LDL-C ratio	0.46 ± 0.18	0.51 ± 0.21	0.52 ± 0.20	0.47 ± 0.18	0.51 ± 0.21	0.58 ± 0.24	0.50 ± 0.19	0.54 ± 0.25	0.63 ± 0.29	< 0.001	0.486	0.259
Triglycerides (mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.4	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.150	0.492	0.492
<b>Glucose profile</b>												
HbA1c %	5.6 ± 0.4	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.3 ± 0.2	5.3 ± 0.2	< 0.001	0.149	0.161
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.0 ± 0.4	4.9 ± 0.3	4.9 ± 0.4	5.0 ± 0.5	5.0 ± 0.4	5.0 ± 0.5	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.5	0.395	0.539	0.580
Insulin (m UI/L)	22.8 ± 9.7	18.2 ± 12.8	16.0 ± 9.0	20.4 ± 9.4	15.4 ± 6.6	15.0 ± 5.4	16.5 ± 7.0	15.4 ± 7.9	14.6 ± 6.6	< 0.001	0.186	0.015
HOMA-IR index	5.2 ± 2.5	4.0 ± 2.9	3.6 ± 2.3	4.5 ± 2.1	3.4 ± 1.5	3.4 ± 1.4	3.6 ± 1.6	3.4 ± 1.8	3.2 ± 1.5	< 0.001	0.164	0.011
<b>Maximal Lipid Oxidation</b>												
MFO (mg/min)	146.5 ± 37.1	212.8 ± 39.0	218.5 ± 49.7	145.1 ± 41.1	209.5 ± 38.7	192.7 ± 44.9	165.8 ± 52.1	191.3 ± 46.7	186.0 ± 48.4	< 0.001	0.262	< 0.001
MFO (mg/min/kg FFM) (n = 109)	3.3 ± 0.8	-	5.0 ± 1.2	3.3 ± 1.0	-	4.5 ± 1.0	3.8 ± 1.0	-	4.2 ± 0.9	< 0.001	0.691	< 0.001

Data are means ± SD for 103 subjects were followed-up at M0, M3 and M5). For MFO (mg/min/kg FFM), data are mean ± SD for n = 109 (subjects who participated at M0 and M5), because fat free mass DXA was measured only at M0 and at M5. M3: third month of intervention. M5: fifth month of intervention. HOMA-IR index: HOmeostasis Model Assessment estimated insulin resistance index. MFO: Maximal Fat Oxidation. FFM: Fat Free Mass. Repeated-measures ANOVA p-values represent the main effects of time (t), g (group) and the interaction effect (time \*group).

doi:10.1371/journal.pone.0139246.t004

**Table 5. Post-hoc analysis (Repeated-measures ANOVA P values) for longitudinal evolution of metabolic characteristics (month-0, month-3 and month-5).**

	All groups			G1 vs G2			G1 vs G3			G2 vs G3		
	t	g	t x g	t	g	t x g	t	g	t x g	t	g	t x g
<b>Glucose profile</b>												
Insulin (m UI/L)	< 0.001	0.186	0.015	< 0.001	0.407	0.756	< 0.001	0.089	0.004	< 0.001	0.250	0.025
HOMA-IR index	< 0.001	0.164	0.011	< 0.001	0.405	0.563	< 0.001	0.084	0.002	< 0.001	0.199	0.042
<b>Maximal Lipid Oxidation</b>												
MFO (mg/min)	< 0.001	0.262	< 0.001	< 0.001	0.110	0.021	< 0.001	0.188	< 0.001	< 0.001	0.933	0.004
MFO (mg/min/kg FFM) (n = 109)	< 0.001	0.691	< 0.001	< 0.001	0.396	0.016	< 0.001	0.580	< 0.001	< 0.001	0.775	0.027

HOMA-IR index: HOmeostasis Model Assessment estimated insulin resistance index. MFO: Maximal Fat Oxidation. FFM: Fat Free Mass. Repeated-measures ANOVA P values represent the main effects of time (t), g (group) and the interaction effect (time \*group). Post-hoc analysis (G1 vs G2, G1 vs G3, G2 vs G3) was performed to compare groups two-by-two at p = 0.0167 significance level according to Bonferroni's method.

doi:10.1371/journal.pone.0139246.t005

between G1 and G2. Alternatively, MFO expressed in mg.min.kg FFM<sup>-1</sup> increased significantly in each group (time-by-group interaction, p<0.001), and so defined, this change was larger for G1 than for G2 or G3. Additionally, G1\*G2 and G1\*G3 time-by-group interactions were both significant (p = 0.016 and p<0.001, respectively) while it was not significant between G2 and G3.

Importantly, we found no correlation between the indicators of insulin resistance and those of MFO.

### Discussion

To the best of our knowledge, in the context of combined lifestyle interventions used for preventing T2DM, the LIPOXmax-Réunion program is the first RCT that aimed at body weight reduction by targeting fat oxidation as the principal fuel of energetic expenditure in a population of young overweight or obese women. All other things being equal (i.e., baseline inclusion characteristics, baseline exercise data, fruits and vegetables diet), the findings reveal a very significant FM reduction over time with the three training programs, but an absence of superiority of the LIPOXmax intervention to decrease FM despite a better glucose control as indicated by larger decreases of insulin level and HOMA-IR index in this group, as compared with "60% VO2max" and "GPP at-home", the two other competitive programs tested in our trial. It is noteworthy that a five-month exercise regimen guided by the LIPOXmax did not result in superiority despite higher MFO values in the LIPOXmax group.

These outcomes are consistent with the current literature in the field, whose analyses suggest an inconstant benefit of LIPOXmax training. Thus, a recent meta-analysis of 15 studies exploring body composition changes after LIPOXmax training provides evidence that the range of FM reduction varied between 0 and -12.1 kg and that its pooled effect estimate was of -4.1 kg (95% CI: -5.8 to -2.3 kg; p<0.001) [26]. Such heterogeneity in efficacy was first attributed to the various origins of the populations targeted by LIPOXmax RCTs pooled in the meta-analysis. These included people as diverse as T2DM or MS subjects, obese teenagers, or subjects suffering a human immunodeficiency virus infection. Second, in the different RCTs, the implementation of the LIPOXmax program was recognized to vary due to the different durations of intervention, different amounts of weekly sessions, or training combined with diet or not. Thus, beyond theoretical promise, these data still make difficult the interpretation of LIPOXmax RCTs.

In our RCT, the fact of equalizing the endurance intensity in the LIPOXmax and VO2max groups with similar energy expenditures may have contributed to the same magnitude of FM reduction in both groups. Indeed, several trials have shown that isocaloric training groups with different intensities reported similar effects [36–39]. This has led some contributors to conclude that, when matched for energy cost, low- and high-intensity exercises are equally effective in reducing visceral FM. In contrast, low-intensity challenges proved more effective in using lipids and decreasing FM than high-intensity ones [40–42]. Thus, the search for a balance between an acceptable energetic cost and the potential for long-term benefits of low-intensity programs, with the aim of targeting more specifically the "substrate of interest", has led experts to explore the concept of "steady state" exercises, which should theoretically allow both similar energy expenditure but higher lipid utilization under various intensities. In this emerging framework, high-intensity steady state (HISS) and also high-intensity intermittent exercises (HIIE) were shown to be more effective than traditional low to moderate steady state exercises (SSE) [43–46]. Interestingly, a recent review suggests that HIIE may have a greater impact on body composition compared with SSE [47]. Hence, one RCT has sought to compare the effects of HIIE and LIPOXmax training programs in T2DM obese patients matched on age, BMI and HbA1c [48]. Its results show evidence that HIIE and LIPOXmax exhibit distinct interesting patterns for DT2 and CVD prevention. On one hand, HIIE improved VO2 peak, reduced systolic blood pressure at rest and total cholesterol. On the other hand, LIPOXmax improved lipid oxidation, decreased FM and HbA1c. Thus the benefits of the two strategies could be synergistic and combined in the management of obese and diabetic subjects. This being said, the optimal intensity of PA should be guided by the parameters we wish to improve (FM loss, FFM increase, glucose control, VO2-peak improvement, control of CVD risk factors).

In our RCT, we observed that FFM decreased in both the LIPOXmax and VO2max groups while it remained stable in the "GPP at-home" control group. We hypothesize that the participants enrolled in the control group may have varied their daily PA practice at points to mobilize other muscle groups to maintain their lean body mass. This was confirmed by the study of PA booklets in the "GPP at-home group" which revealed a good observance of a moderate-intensity and varied PA (i.e., on average more than two types of PA per woman). We believe that this broad diversity of PA may have partially explained the conservation of FFM.

It is also important to emphasise that among the 80% of insulin-resistant (HOMA-IR index > 2.5) obese women at inclusion enrolled in our RCT, a quarter were no longer insulin resistant at the end of the intervention regardless of training program. This finding may be attributed to the benefit of a combined lifestyle intervention whatever the nature of the PA practised, as suggested by the absence of correlation between the level of insulin resistance and values of MFO indicators. However, the improvement in glucose control (measured both on insulin level and HOMA-IR index) and the increase in MFO indicators were much more pronounced in the LIPOXmax group than in the "GPP at-home" group ( $-6.7$  vs  $-1.6$  mUI/L;  $-1.6$  vs  $-0.3$ ;  $+72.0$  vs  $+18.6$  mg.min<sup>-1</sup> or  $+1.7$  vs  $+0.5$  mg.min.kg FFM<sup>-1</sup> respectively for insulin, HOMA-IR index and MFO). Moreover, MFO values expressed in mg.min.kg FFM<sup>-1</sup> increased more in the LIPOXmax group than in the VO2max group, confirming the expected effect of our targeted intervention on lipid metabolism. Such an improvement in glucose control under the LIPOXmax challenge is in line with previous findings after endurance training in obese or MS subjects [18,22], which is explained by increased lipid oxidation in the muscles of obese subjects during exercise [49]. Subsequently, regular and moderate PA is usually prescribed in obese subjects at-risk of T2DM based on the assumption that lipid oxidation could have a central role in glycemic levels [50].

According to our results, the kinetics is not linear and most of the benefits are obtained within 3 months. In fact, it is not surprising: first, the two periods are not equal, the first one

(M0 to M3) being longer than the second one. Then, after initial weight loss, increasing volume of physical activity appears to be important to prevent weight regain [9]. To increase FM loss between M3-M5 it would have been better to adjust PA program in each group (duration and re-evaluation of the adapted intensity).

Finally, based on the lesson issued from the “GPP at-home group”, our findings should encourage the health professionals to continue to prescribe some PA for muscular strengthening purpose, while in turn, the lesson issued from the LIPOXmax group could give an impetus to target a better glucose control through low-intensity exercises in the future studies.

However, in light of new evidence linking the intensity of lipid oxidation to FM loss [51–53], our inconclusive RCT may have some limitations. First, we may have slightly overestimated the precision required in sample size calculation ( $\pm 2.0$  SD) given that we observed dispersion in FM reduction estimates (95% CI, -2.7 to +5.4 kg) between the LIPOXmax and VO2max groups. This has led to a dramatic fall of statistical power from 80% to 33%. This approximation in SD estimation was due to the lack of previously published work evaluating the LIPOXmax program in young, overweight or obese women. Second, the beneficial effect appears to level off at 5 months and most of the gain of LIPOXmax intervention was obtained within 3 months, so that we may think that the duration of the intervention (five months) may have been too short to demonstrate any benefit on FM and a fortiori on fasting glucose profile. Third, five of the women in the VO2max group may indeed have worked in the LIPOXmax zone out of a range of intensities that elicit a minimum of 90% of MFO. These women exhibited a -4.4 kg ( $\pm 1.4$  SD) FM reduction at M5. This observation may have flattened the contrast between LIPOXmax and VO2max groups in FM reduction. A sensitivity analysis excluding these women did not change the overall meaning of our results.

In conclusion, our RCT does not support the superiority of the LIPOXmax training on 60% VO2max or GPP-at-home for FM reduction in young overweight or obese women. Nevertheless, our findings suggest a potential benefit of a combined lifestyle intervention based on LIPOXmax to improve glucose and lipid metabolism. More than ever, deciphering the mechanisms and long-term outcomes of MFO exercises is required before promoting the usefulness of such a strategy in helping to prevent T2DM.

## Supporting Information

### **S1 CONSORT Checklist.**

(PDF)

### **S1 Protocol. Full protocol in French.**

(PDF)

### **S2 Protocol. Brief English translation.**

(PDF)

### **S1 Table. Analysis of bias of selection for baseline inclusion characteristics among participants and non-participants at M5.**

(DOC)

### **S2 Table. Analysis of bias of selection for exercise tests at inclusion among participants and non-participants at M5.**

(DOC)

### **S3 Table. Analysis of bias of selection for baseline inclusion characteristics among participants and non-participants at M3 and M5.**

(DOC)

**S4 Table. Analysis of bias of selection for exercise tests at inclusion among participants and non-participants at M3 and M5.**

(DOC)

**Acknowledgments**

We are indebted to the Clinical Research and Innovation Direction of La Réunion Hospital, for providing adequate supervision and monitoring of the study, and to the whole staff of the Centre for Clinical Investigation.

**Author Contributions**

Conceived and designed the experiments: FB MPG FF. Performed the experiments: FB JM NN SS EJ SP FF. Analyzed the data: VL AF KB. Contributed reagents/materials/analysis tools: FB PG AF VL FF. Wrote the paper: FB PG AF SH GD CV JFB FF.

**References**

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557–67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5 PMID: 21295846
2. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, Debussche X, Boyer MC, Schwager JC et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Réunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 234–42. PMID: 15713356
3. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 649–63. PMID: 16311223
4. Favier F, Rachou E, Ricquebourg M, Fianu A. Comportements alimentaires et activités physiques des Réunionnais. Etude RE-CONSAL (Eating habits and physical activity in Reunion Island. RE-CONSAL Study). National Institute for Health and Medical Research—Regional Health Observatory (INSERM—ORS Réunion): Saint-Denis, Réunion, 2002. Available: [http://www.ors-reunion.org/IMG/file/etudes/RECONSAL\\_2002.pdf](http://www.ors-reunion.org/IMG/file/etudes/RECONSAL_2002.pdf).
5. Pan XR, Li GW, Hu YH, Yang WY, An ZX, Hu ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–44. PMID: 9096977
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Lianne-Parikka P et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50. PMID: 11333990
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403. PMID: 11832527
8. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–97. PMID: 16391903
9. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: 459–71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333 PMID: 19127177
10. Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters—theory and application. *Int J Sports Med* 2005; 26: S38–S48. PMID: 15702455
11. Hofmann P et Tschakert G. Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiol Res Pract* 2010; 2011: 209302. doi: 10.4061/2011/209302 PMID: 21197479
12. Salvadego D, Lazzar S, Busti C, Galli R, Agosti F, Lafortuna C et al. Gas exchange kinetics in obese adolescents. Inferences on exercise tolerance and prescription. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R1298–305. doi: 10.1152/ajpregu.00038.2010 PMID: 20686169



13. Brun JF, Romain AJ, Mercier J. Maximal lipid oxydation during exercise (LIPOXmax): from physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. *Sci Sports* 2011; 26: 57–71.
14. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept". *J Appl Physiol* (1985) 1994; 76: 2253–61.
15. Van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Hui GB, Van Baak MA. Longterm effects of low-intensity exercise training on fat metabolism in weight-reduced obese men. *Metabolism* 2002; 51: 1003–10. PMID: 12145773
16. Achten J, Gleeson M, and Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 92–7. PMID: 11782653
17. Perez-Martin A, Dumortier M, Raynaud E, Brun JF, Fédou C, Bringer J et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab* 2001; 27: 466–74. PMID: 11547220
18. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2003; 29: 509–18. PMID: 14631328
19. Brandou F, Dumortier M, Garandeau P, Mercier J, Brun JF. Effects of two month rehabilitation program on substrate utilization during exercise in obese adolescents. *Diabetes metab* 2003; 29: 20–7. PMID: 12629444
20. Sahlin K, Mogensen M, Bagger M, Fernstrom M, Pedersen PK. The potential for mitochondrial fat oxidation in human skeletal muscle influences whole body fat oxidation during low-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E223–30. PMID: 16926382
21. Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM et al. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: 162–8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.11.006 PMID: 18396088
22. Venables MC, Jeukendrup AE. Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 495–502. doi: 10.1249/MSS.0b013e31815f256f PMID: 18379212
23. Ben Ounis O, Elloumi M, Amri M, Trabelsi Y, Lac G, Tabka Z et al. Impact of training and hypocaloric diet on fat oxidation and body composition in obese adolescents. *Sci Sports.* 2009; 24: 178–85.
24. Ben Ounis O, Elloumi M, Ben Chiek I, Zbidi A, Amri M, Lac G et al. Effect of two month physical endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. *Diabetes Metab* 2008; 34: 595–600. doi: 10.1016/j.diabet.2008.05.011 PMID: 18930691
25. Elloumi M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G et al. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1487–93. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01365.x PMID: 19489770
26. Romain AJ, Carayol M, Desplan M, Fedou C, Ninot G, Mercier J et al. Physical activity targeted at maximal lipid oxidation: a meta-analysis. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 285395. doi: 10.1155/2012/285395 PMID: 22928092
27. Tan S, Wang X, Wang J. Effects of supervised exercise training at the intensity of maximal fat oxidation in overweight young women. *J Exer Sci Fitness* 2012; 10: 64–9.
28. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation 2003, Technical Report Series. N°916. Available: [whqlibdoc.who.int/trs/who\\_trs\\_916.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf)
29. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; 275: 447–51. PMID: 8627965
30. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4229. doi: 10.1136/bmj.c4229 PMID: 20724400
31. Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiański S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr.* 1992; 46: 803–8. PMID: 1425534
32. Maskarinec G, Novotny R, Tasaki K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. *J Nutr* 2000; 130: 3068–72. PMID: 11110871
33. Canoy D, Wareham N, Welch A, Bingham S, Luben R, Day N et al. Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 1203–9. PMID: 16332652
34. MacRae HS, Noakes TD, Dennis SC. Role of decreased carbohydrate oxidation on slower rises in ventilation with increasing exercise intensity after training. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 523–9.

35. Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci.* 1991; 16: 23–9. PMID: 1645211
36. O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Keamey EM, Nevill AM, Jones DW et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1619–25. PMID: 15640382
37. Hansen D, Dendale P, Berger J, van Loon LJ, Meeusen R. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med* 2007; 37: 31–46. PMID: 17190534
38. Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1043–52. doi: 10.3945/ajcn.2008.26938 PMID: 19211823
39. Cho JK, Lee SH, Lee JY, Kang HS. Randomized controlled trial of training intensity in adiposity. *Int J Sports Med* 2011; 32: 468–75. doi: 10.1055/s-0031-1271789 PMID: 21380981
40. Van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Wagenmakers A.J, Hul GB & van Baak MA. The effect of low-intensity exercise training on fat metabolism of obese women. *Obesity research* 2001; 9: 86–96. PMID: 11316351
41. Lazzer S, Lafortuna C, Busti C, Galli R, Agostii F, Sartorio A. Effects of low- and high-intensity exercise training on body composition and substrate metabolism in obese adolescents. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 45–52. doi: 10.3275/7238 PMID: 20808072
42. Brun JF, Malatesta D, Sartorio A. Maximal lipid oxidation during exercise: a target for individualizing endurance training in obesity and diabetes? *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 686–91. doi: 10.3275/8466 PMID: 22732137
43. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994; 43: 814–8. PMID: 8028502
44. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 684–91.
45. Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1863–72. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181801d40 PMID: 18845966
46. Whyte LJ, Gill JM & Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism* 2010; 59: 1421–18. doi: 10.1016/j.metabol.2010.01.002 PMID: 20153487
47. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes* 2011; 2011: 20868305.
48. Maurie J, Brun JF, Jean E, Romain AJ, Mercier J. Comparison of Square-Wave Endurance Exercise Test (SWEET) training and endurance training targeted at the level of maximal lipid oxidation in type 2 diabetics. *Sci Sports.* 2011; 26: 92–6.
49. Houmard JA. Intramuscular lipid oxidation and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294: R1111–6.
50. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007; 87: 507–20. PMID: 17429039
51. Lavault P, Deaux S, Romain AJ, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Interest of quantification of muscle mass for interpreting exercise calorimetry. *Sci Sports* 2011; 26: 88–91.
52. Barwell ND, Malkova D, Leggate M, Gill JM. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss is associated with change in resting substrate utilization. *Metabolism.* 2009; 58: 1320–8. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.016 PMID: 19501861
53. Hopkins M, Caudwell P, Gibbons C, Finlayson G, Blubell JE, King NA. Fat oxidation during exercise is associated with medium-term exercise-induced fat loss. *Obesity Reviews.* 2010; 11: s183.

- d) Annexe 4 : Effects of exercise training on ergocycle during hemodialysis in patients with end stage renal disease : relevance of the anaerobic threshold intensity





Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



Article original

## Effets d'un réentraînement à l'effort sur ergocycle pendant les séances de dialyse chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés : intérêt d'un travail individualisé au premier seuil ventilatoire

*Effects of exercise training on ergocycle during hemodialysis in patients with end stage renal disease: Relevance of the anaerobic threshold intensity*

Florent Besnier<sup>a</sup>, Eric Laruelle<sup>a,\*</sup>, Sandrine Genestier<sup>a</sup>, Sophie Gié<sup>a,b</sup>, Cécile Vigneau<sup>b,c</sup>, François Carré<sup>d</sup>

<sup>a</sup>AUB Santé, 2, rue Le Guilloux, 35000 Rennes, France

<sup>b</sup>Service de néphrologie, CHU Pontchaillou, 2, rue Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

<sup>c</sup>CNRS/UMR 6061, équipe Rein, université Rennes-1, 2, avenue L.-Bernard, 35000 Rennes, France

<sup>d</sup>Service de médecine du sport et d'explorations fonctionnelles, CHU Pontchaillou, 2, rue Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 juin 2011

Accepté le 11 octobre 2011

Mots clés :

Épreuve d'effort cardiorespiratoire

maximale

Insuffisance rénale chronique terminale

Seuil ventilatoire

Réentraînement à l'effort

Keywords:

Anaerobic threshold

Cardiorespiratory maximal ergotest

End stage renal disease

exercise training

### RÉSUMÉ

**Introduction.** – L'insuffisance rénale chronique est associée à de multiples comorbidités et à une altération de la capacité fonctionnelle à l'effort. La prescription d'un programme d'activité physique adaptée est donc aujourd'hui fortement recommandée dans cette population. Ce travail a pour objectifs d'évaluer les effets d'un réentraînement à l'effort de trois mois au premier seuil ventilatoire sur ergocycle pendant les séances de dialyse sur la tolérance à l'effort, la qualité de vie, la pression artérielle et le bilan lipidique des patients.

**Méthodologie.** – Six patients âgés de 72 ans en moyenne ont réalisé avant ( $t_0$ ) et après ( $t_3$ ) le programme de réentraînement à l'effort : une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale, un test de marche de six minutes et deux questionnaires de qualité de vie (SF-36, KDQoL).

**Résultats.** – L'exercice physique pendant la dialyse est bien toléré. Aucun événement indésirable n'est apparu pendant les séances d'entraînement. Le seuil de dyspnée et de fatigue musculaire caractérisé par le premier seuil ventilatoire augmente de 39 % en moyenne ( $8,83 \pm 0,87$  vs  $12,25 \pm 1,23$  mL/min par kg). La distance parcourue au test de marche de six minutes est augmentée pour tous les patients ( $351,83 \pm 72,17$  vs  $412,80 \pm 82,28$  mètres). Le score global de fonctionnement physique du questionnaire SF-36 est amélioré (+4,7). La pression artérielle systolique ( $-7$  mmHg) et la concentration plasmatique en triglycéride ( $-19$  %) sont diminuées.

**Conclusion.** – Un programme de réentraînement à l'effort pendant la dialyse sur ergocycle, avec une intensité de travail au SV1 semble être une alternative sûre et efficace pour améliorer la capacité fonctionnelle des patients hémodialysés à l'effort.

© 2011 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Background.** – Chronic kidney failure (CRF) in addition to cardiovascular comorbidities and aging decrease physical activity capacity. An adapted rehabilitation program might be strongly recommended in this population. The aim of the study is to evaluate a 3 months exercise training program with ergocycle at the anaerobic threshold (AT) during dialysis sessions on effort tolerance, quality of life, blood pressure and lipidic disorders.

**Methods.** – Six patients meanly aged 72 were evaluated before ( $t_0$ ) and after ( $t_3$ ) the rehabilitation program by: maximal cardiorespiratory ergotest, a 6-Minute Walk Test (6MWT) and 2 quality of life tests: Medical Outcome Survey Short Form 36-items and the Kidney Disease Quality of Life (SF 36, KDQoL).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.laruelle@aub-sante.fr (E. Laruelle).

**Results.** – Physical activity during dialysis is well tolerated. There was no undesirable event during rehabilitation sessions. The dyspnea and muscular weariness threshold linked to the AT increased meanly by 39% ( $8.83 \pm 0.87$  vs.  $12.25 \pm 1.23$  ml/min per kg). Distances walked during 6 MWT increased for all patients ( $351.83 \pm 72.17$  vs.  $412.80 \pm 82$  meters). Moreover, physical component scale improved (+ 4.7), mean systolic blood pressure (– 7 mmHg) and mean triglycerides concentration (– 19%) decreased.

**Conclusion.** – An exercise training program during dialysis sessions with ergocycle and working intensity based on AT seems safe and an effective alternative to improve the effort functional capacity by hemodialysis patients.

© 2011 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Abréviations

IRC	insuffisance rénale chronique
HTA	hypertension artérielle
RAE	réentraînement à l'effort
SV <sub>1</sub>	premier seuil ventilatoire
VO <sub>2max</sub>	consommation maximale d'O <sub>2</sub>
EECR <sub>max</sub>	épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale
APA	activités physiques adaptées
TM6	test de marche de six minutes
TUG	test « timed up and go »
MOS SF-36	medical outcome survey short form 36-items
KDQoL	kidney disease quality of Life
PAS	pression artérielle systolique
PAD	pression artérielle diastolique
VO <sub>2pic</sub>	consommation d'O <sub>2</sub> au pic de l'effort
FCR	fréquence cardiaque de réserve
FC <sub>pic</sub>	fréquence cardiaque au pic de l'effort
FC <sub>repos</sub>	fréquence cardiaque au repos
PF	physical functioning
RP	role physical
PCS	physical component scale

## 2. Introduction

Les bénéfices sur la santé que procure la pratique d'une activité physique régulière sont bien reconnus dans la population générale. Ils se manifestent par une augmentation de la tolérance à l'effort, une amélioration de la qualité de vie et de l'autonomie, une réduction des facteurs de risque cardiovasculaire. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est responsable de nombreuses complications cliniques, biologiques, entraînant un déclin de la capacité physique tant en force qu'en endurance [1]. Les patients IRC présentent une faiblesse et une fatigue musculaire importantes [2] qui s'aggravent nettement au stade du traitement de suppléance [3]. Ils présentent aussi souvent de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires : sédentarité, hypertension artérielle (HTA), diabète et/ou troubles lipidiques [4]. L'anémie, les myopathies, les neuropathies motrices et/ou végétatives, les anomalies du métabolisme osseux, la dépression, la sédentarisation aggravée par la réalisation des séances de dialyse trois fois par semaine concourent également à placer les patients dans une spirale de déconditionnement [1,5]. De plus, tout comme dans la population générale [6], le faible niveau d'activité physique est un facteur péjoratif de survie très important [7].

Pour pallier à ces effets délétères, la pratique d'une activité physique doit être particulièrement encouragée dans cette population [8,9] et fait partie des recommandations de bonne pratique [10]. Pourtant, en dépit de ces bénéfices pressentis, la réalisation d'un programme de réentraînement à l'effort (RAE) se heurte à de nombreux obstacles qui expliquent sa rareté de

mise en œuvre. Les interrogations portent sur les moyens techniques, l'encadrement nécessaire et la tolérance clinique surtout lorsque celui-ci est réalisé durant la séance de dialyse chez des patients âgés et/ou porteurs de comorbidités cardiovasculaires. Enfin, la prescription d'une « dose » régulière d'activité physique débute par une définition précise de trois paramètres distincts : la fréquence, la durée mais surtout l'intensité de l'exercice.

En outre, à notre connaissance, le principe d'individualisation de l'intensité des séances de RAE, pourtant très utilisé dans de nombreuses autres pathologies, est très rarement utilisé chez les patients IRC. Chez les insuffisants cardiaques par exemple, l'intensité de travail pour un RAE optimal est souvent basée sur un pourcentage de la fréquence cardiaque de réserve (40 à 60 %) ou sur le premier seuil ventilatoire (SV<sub>1</sub>) [11,12]. Ces deux paramètres sont déterminés par une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (EECR<sub>max</sub>). Le SV<sub>1</sub> correspond lors de l'EECR<sub>max</sub> à une augmentation plus marquée du VCO<sub>2</sub> par rapport à la VO<sub>2</sub>, autrement dit à la limite à partir de laquelle l'organisme est en incapacité de produire l'énergie nécessaire à la réalisation de l'effort uniquement grâce au métabolisme aérobie ; au-delà de ce seuil, le complément d'énergie est fourni par le métabolisme de la glycolyse anaérobie. Un SV<sub>1</sub> inférieur à 40 % du VO<sub>2 max</sub> théorique est considéré comme un marqueur d'inadaptation à l'effort en raison d'une dyspnée et d'une fatigue musculaire excessive [13]. C'est donc un indice très informatif de la qualité de vie des patients. Chez les patients IRC, aucune étude utilisant le SV<sub>1</sub> comme niveau d'intensité pour le RAE n'a été réalisée vraisemblablement en raison de l'accès limitant du recours à l'EECR<sub>max</sub>.

## 3. Objectifs

Notre étude pilote avait pour objectif de tester la faisabilité d'un programme de RAE sur ergocycle pratiqué pendant les séances de dialyse durant trois mois. Notre objectif secondaire était l'évaluation des effets d'un travail individualisé sur le premier seuil ventilatoire (SV<sub>1</sub>), sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie, ainsi que sur la pression artérielle et le bilan lipidique des patients.

## 4. Patients et méthodes

### 4.1. Patients

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- critères d'inclusion : patients IRC hémodialysés âgés de plus 18 ans/dialysés en centre/cliniquement stables/traitements médicamenteux et par dialyse inchangés depuis au moins deux semaines/patients volontaires ayant donné leur consentement éclairé ;





Fig. 1. Installation d'un patient hémodialysé sur l'ergocycle.

- (1) Fréquence cardiaque mesurée en continu.
- (2) Essoufflement mesuré par l'échelle de Borg graduée de 0 à 10.
- (3) Pression Artérielle mesurée toutes les 10 minutes.

- critères d'exclusion : contre-indication absolue et relative à l'épreuve d'effort [14]/pathologie cardiovasculaire et/ou respiratoire non équilibrée révélée par l'épreuve d'effort.

#### 4.2. Déroulement de l'étude

La durée du programme de RAE a été de trois mois à la fréquence de trois fois par semaine pendant la dialyse. Les patients ont été invités à atteindre progressivement l'intensité de l'exercice qui correspond à la fréquence cardiaque relevée lors de l'apparition du  $SV_1$  mesuré pendant l'épreuve d'effort.

La Fig. 1 montre l'installation de l'ergocycle pendant la séance de dialyse. Brièvement, une fois le patient alité et branché au générateur, l'ergocycle (Motomed Letto, Mobile France) était ensuite installé. La vitesse de pédalage imposée durant toute la séance devait être comprise entre 60 et 70 tours par minute. L'intensité de l'exercice augmentait de manière progressive vers une intensité dite « modérée » pour atteindre, au bout de dix minutes d'échauffement, une valeur de fréquence cardiaque correspondant au premier seuil ventilatoire. Cette intensité était maintenue pendant 30 minutes. Au cours de ces 30 minutes d'exercice, le patient était questionné régulièrement sur son niveau d'essoufflement, ses sensations de fatigue et/ou de douleur, via les échelles de Borg [15], afin de diminuer si besoin l'intensité de l'exercice. Une phase de récupération active puis passive de cinq minutes chacune terminait la séance. La surveillance était assurée par un professeur en Activités physiques adaptées (APA), le médecin néphrologue du service et le personnel soignant. La fréquence cardiaque était mesurée en continu par un moniteur multiparamétrique. La pression artérielle était mesurée toutes les dix minutes. En cas de fatigue du patient ou de réserve médicale, la séance d'ergocycle était allégée voire supprimée.

#### 4.3. Évaluations

Les examens suivants ont été réalisés avant ( $t_0$ ) et après ( $t_3$ ) le programme de RAE.

##### 4.3.1. Une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (EECR<sub>max</sub>)

Elle a été réalisée selon les recommandations classiques de la littérature [14]. Au cours de cette épreuve, les patients étaient surveillés en continu par un électrocardiogramme 12-dérivations, par la mesure de la pression artérielle sur un bras détendu toutes les deux minutes et par la saturation en  $O_2$ . Les échanges gazeux pulmonaires et les réponses ventilatoires étaient mesurés de façon continue.

##### 4.3.2. Un test de marche de six minutes (TM6)

Le TM6 a été réalisé selon les recommandations internationales [16]. Sans échauffement préalable, il a été réalisé sur un parcours intérieur, plat, sans obstacle et long de 20 mètres, étalonné tous les

trois mètres. Les valeurs réelles de distance parcourue étaient ensuite comparées aux valeurs de distance théoriques calculées selon la formule de Troosters [17].

##### 4.3.3. Un test d'évaluation de l'équilibre, le « timed up and go » (TUG) [18]

Dans ce test, il est demandé au patient assis sur une chaise de se lever, de marcher trois mètres jusqu'à une ligne ou un repère, de se retourner, de revenir vers la chaise et de s'asseoir, sans l'aide de personne. Le début et la fin du chronométrage se font lorsque le patient est assis, dos en appui sur le dossier de la chaise.

##### 4.3.4. Les questionnaires de qualité de vie

Deux questionnaires validés et régulièrement utilisés en pratique clinique chez les patients IRC ont été retenus. Il s'agit d'un questionnaire générique : le Medical Outcome Survey Short Form 36-items (MOS SF-36) [19,20] et d'un module spécifique à l'IRCT, le Kidney Disease Quality of Life (KDQoL) [21].

#### 4.4. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés par leur moyenne plus ou moins écart type et par les valeurs minimales et maximales. En raison du petit nombre de patients, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

### 5. Résultats

Initialement, 11 patients ont testé le vélo durant deux semaines. Seuls six patients, quatre hommes et deux femmes, âgés de 57 à 79 ans, hémodialysés depuis 83 plus ou moins 123 mois, ont réalisé un RAE pendant la période complète de trois mois. Tous les patients sont dialysés en centre. Les caractéristiques des sujets sont résumées dans le Tableau 1.

##### 5.1. Assiduité et tolérance clinique aux séances de réentraînement à l'effort pendant la dialyse

Les six patients ont réalisé en moyenne 82 plus ou moins 15 % des séances de RAE. La plupart des séances non effectuées l'ont été pour cause d'hypotension ( $PAS < 100$  mmHg) et de fatigue. L'exercice physique pendant la dialyse a été bien toléré par les patients. Aucun événement indésirable (malaise, chute de tension, maux de tête, douleur thoracique, troubles du rythme) n'est apparu pendant les séances.

##### 5.2. L'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (EECR<sub>max</sub>)

Sur les six patients ayant participé à l'intégralité de l'étude, quatre patients ont effectué l'EECR<sub>max</sub> sur ergocycle prévue



**Tableau 1**  
Caractéristiques des sujets (n=6).

Caractéristiques des sujets	Moyenne ± écart type	(min–max)
Âge (ans)	72,55 ± 7,83	(57,30–79,00)
Taille (cm)	163,5 ± 11,3	(150,0–178,0)
Poids sec (kg)	71,93 ± 15,31	(53,00–87,30)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,55 ± 2,52	(23,50–30,10)
Dialysé depuis (mois)	83,83 ± 123,09	(15,00–332,00)
Nombre de comorbidités <sup>a</sup>	4,0 ± 1,9	(2,0–7,0)

<sup>a</sup> Comorbidités relevées : IC, IDM, insuffisance coronarienne, AVC, AOMI, HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie.

initialement, un patient a réalisé une épreuve d'effort (EE) sur tapis roulant sans analyse des gaz et un patient n'a pas réalisé d'EE (refus). A t<sub>0</sub>, pour les patients ayant participé à une EE, aucun trouble du rythme, anomalie électrocardiographique ni aucune désaturation à l'effort n'ont été observés. A t<sub>3</sub>, l'EECR<sub>max</sub> a été stoppée pour des troubles du rythme ventriculaire chez un patient (ce patient était traité pour cette raison par un pace maker double chambre, l'épreuve d'effort a mis en évidence une usure du boîtier). L'examen a été arrêté pour limitation musculaire dans tous les autres cas. Les valeurs analysées lors de l'EECR<sub>max</sub> à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub> sont résumées dans le Tableau 2.

### 5.3. Les tests de terrain (TM6, TUG)

Les résultats du TM6 et du TUG sont présentés dans le Tableau 3. La distance parcourue est augmentée pour tous les patients en moyenne de 351,83 plus ou moins 72,17 à 412,80 plus ou moins 82,28 mètres. Le temps nécessaire à la réalisation du test d'équilibre est peu modifiée (10,98 ± 1,52 à 10,17 ± 1,60).

### 5.4. Questionnaires de qualité de vie (SF-36, KDQoL)

Les scores obtenus aux items des questionnaires de qualité de vie SF-36 à t<sub>0</sub> et t<sub>3</sub> sont présentés dans le Tableau 4.

### 5.5. Pression artérielle et bilan biologique

Les valeurs des pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) de repos prises en début de la dialyse sont résumées dans le Tableau 5. Les résultats principaux du bilan biologique à t<sub>0</sub> et t<sub>3</sub> sont présentés dans le Tableau 6.

En résumé, à la suite du programme de RAE, les paramètres qui se sont améliorés sont : le seuil de dyspnée, caractérisé par le SV<sub>1</sub>, la distance parcourue au TM6, les composantes physiques du questionnaire SF-36, les chiffres tensionnels et le taux des triglycérides plasmatiques.

## 6. Discussion

De nombreuses études ont démontré l'intérêt d'un programme d'activité physique chez les patients hémodialysés [22]. Cependant,

**Tableau 2**  
Résultats obtenus lors de l'EECR à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub> (n=4).

EECR <sub>max</sub>	Moyenne ± écart type (min–max)	
	t <sub>0</sub>	t <sub>3</sub>
Puissance pic (Watts)	60,00 ± 24,49 (30,00–90,00)	60,00 ± 11,55 (50,00–70,00)
VO <sub>2</sub> pic (mL/min par kg)	14,40 ± 0,99 (13,30–15,70)	15,60 ± 2,35 (13,30–18,30)
VO <sub>2</sub> pic (% théorique)	67,00 ± 11,34 (50,00–73,00)	75,25 ± 23,20 (62,00–110,00)
FC <sub>repos</sub> (bpm)	74,00 ± 14,42 (49,00–90,00)	72,17 ± 10,23 (53,00–83,00)
SV <sub>1</sub> (mL/min par kg)	8,83 ± 0,87 (7,90–10,00)	12,25 ± 1,23 (11,40–14,00)
SV <sub>1</sub> (% VO <sub>2</sub> max théorique)	42,76 ± 8,27 (33,00–51,04)	59,76 ± 17,80 (42,00–84,00)
FC à SV <sub>1</sub> (bpm)	88,00 ± 9,06 (77,00–98,00)	96,00 ± 8,83 (87,00–105,00)
Puissance à SV <sub>1</sub> (Watts)	27,50 ± 9,57 (20,00–40,00)	37,50 ± 2,89 (35,00–40,00)

**Tableau 3**  
Résultats obtenus lors des tests de terrain (TM6, TUG) (n=6) à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub>.

	Moyenne ± écart type (min–max)	
	t <sub>0</sub>	t <sub>3</sub>
<b>TM6</b>		
Distance (mètres)	351,83 ± 72,17 (260–443)	412,80 ± 82,28 (300–499)
% théorique	60,83 ± 10,07 (52–75)	71,20 ± 8,41 (62–80)
<b>TUG</b>		
Temps (secondes)	10,98 ± 1,52 (9,10–12,40)	10,17 ± 1,60 (8,06–12,10)

**Tableau 4**  
Valeurs ayant varié aux items du SF-36 (n=6) à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub>.

Échelles	Moyenne ± écart type (min–max)	
	t <sub>0</sub>	t <sub>3</sub>
PF	55,83 ± 11,58 (40,00–70,00)	70,83 ± 7,36 (60,00–80,00)
RP	45,83 ± 45,87 (0,00–100,00)	75,00 ± 31,62 (25,00–100,00)
PCS	37,83 ± 5,71 (30,00–45,00)	42,50 ± 4,23 (35,00–47,00)
MCS	47,33 ± 15,68 (20,00–63,00)	46,00 ± 14,14 (21,00–62,00)

PF : physical functioning ; RP : role physical ; PCS : physical component scale ; MCS : mentally component scale.

**Tableau 5**  
PAS et PAD mesurées avant et en fin d'étude à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub> (n=6).

	Moyenne ± écart type (min–max)	
	t <sub>0</sub>	t <sub>3</sub>
PAS	143,82 ± 9,79 (128,58–155,92)	136,59 ± 12,77 (124,36–160,18)
PAD	68,22 ± 9,08 (58,92–83,92)	67,36 ± 5,61 (59,91–74,00)

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

peu d'études ont concerné spécifiquement des patients dialysés âgés de plus de 65 ans, porteurs de plusieurs comorbidités notamment cardiovasculaires [23]. Dans ce travail, nous avons souhaité évaluer la faisabilité et la sécurité d'un programme de RAE sur ergocycle pendant la séance de dialyse dans cette population particulière. Les patients qui ont participé à cet essai ont un âge moyen de 72 ans et en moyenne quatre comorbidités associées avec des antécédents d'affection cardiaque pour quatre patients sur six (insuffisance cardiaque, valvulopathie aortique opérée, insuffisance coronarienne, trouble du rythme ventriculaire traité par pace maker).

La décompensation de ces comorbidités et/ou la survenue d'événements intercurrents (fractures, chutes) est un facteur pouvant venir contrarier le bon déroulement du programme. Dans notre population, seulement un patient sur deux initialement intéressé a réalisé la totalité du programme. Les abandons ont été imputés à des complications intercurrentes bénignes (chute, arthralgies) ou dans un cas au décès d'un patient (dû à un trouble conductif paroxystique survenu en dehors de la séance de dialyse). Deux patients ont aussi abandonné par lassitude et anxiété. En revanche, les patients ayant terminé le programme ont montré un bon niveau d'assiduité aux séances de 82 plus ou moins 15 %.



**Tableau 6**  
Bilan biologique à t<sub>0</sub> et à t<sub>3</sub> (n=6).

Variables	Moyennes ± écart type (min-max)	
	t <sub>0</sub>	t <sub>3</sub>
Hémoglobine (g/dL)	11,65 ± 0,89 (10,50–12,80)	12,25 ± 0,94 (11,10–13,70)
Cholestérol total (mmol/L)	4,32 ± 1,52 (2,84–6,97)	4,10 ± 1,35 (2,50–5,81)
Triglycérides (mmol/L)	1,97 ± 1,30 (0,90–4,40)	1,60 ± 0,38 (1,06–2,03)

L'encadrement de proximité par un professeur en activité physique adaptée est un facteur qui a sans doute joué un rôle déterminant dans l'adhésion de patients. Par ailleurs, aucun événement indésirable durant les séances de réentraînement n'a été relevé dans notre expérience de même que dans les études parues antérieurement [22,23].

La réalisation d'un programme d'activité physique nécessite une définition précise des paramètres de travail : il convient de définir la fréquence, la durée et l'intensité de l'exercice proposé. Dans la plupart des études [23], l'intensité de l'exercice est basée sur la tolérance de l'effort par une évaluation de l'essoufflement au moyen des échelles analogiques de Borg (avec en règle générale un objectif de 11 à 13 sur une échelle de six à 20) cela sans référence précise à la fréquence cardiaque. Dans d'autres cas, l'intensité de travail est fixée en fonction d'un pourcentage relativement élevé de la fréquence cardiaque maximale mesuré par l'E'ECR<sub>max</sub> (65 %–85 % pour P. Painter, 70 % pour E. Konstantinidou) [24,25]. Etant donné l'âge et les comorbidités de nos patients, il nous a paru intéressant de fixer un niveau de RAE individualisé à un niveau sous maximal basé sur la fréquence cardiaque au SV<sub>1</sub>. Nos activités quotidiennes ne sollicitent en effet pratiquement jamais notre VO<sub>2max</sub>. En revanche, elles sont généralement effectuées à un niveau d'essoufflement correspondant au premier seuil ventilatoire. Le but du RAE chez ces patients n'est donc pas d'augmenter la VO<sub>2max</sub> mais de reculer le seuil ventilatoire et la limitation dans les activités quotidiennes. Le SV<sub>1</sub> a une valeur informative très importante sur la qualité de vie des patients notamment lorsqu'il est confronté au pic de VO<sub>2</sub> : une diminution du rapport SV<sub>1</sub>/VO<sub>2max</sub> (normalement compris entre 0,4 et 0,6) témoigne généralement d'un déconditionnement [13]. La détermination des autres paramètres de notre programme s'est inspirée de la littérature et des principes du RAE dans la population générale : régularité (au moins trois séances/semaine), durée de trente minutes. La durée totale de RAE entre les évaluations a été fixée à trois mois car cette durée semble la durée minimale pour obtenir des améliorations significatives que ce soit dans le cadre du RAE en dialyse ou hors dialyse même si des améliorations plus importantes seraient sans doute obtenues par une durée plus prolongée [24].

La réalisation de l'E'ECR<sub>max</sub> nous a permis de déterminer précisément la capacité fonctionnelle initiale à l'exercice des patients et d'individualiser l'intensité du travail en déterminant la FC au SV<sub>1</sub>. En pratique clinique, elle n'est pas considérée comme un préalable indispensable au RAE et son accès limité peut être dissuasif [10]. Toutefois, elle est recommandée pour l'évaluation des patients ayant des antécédents coronariens ou d'insuffisance cardiaque avant un programme de réhabilitation physique [14].

Pour ce qui concerne les résultats de ces évaluations, la faible taille de notre échantillon (six patients) ne permet pas de tirer des conclusions définitives ni même de réaliser de test statistique mais permet de relever des tendances entre les évaluations initiales et finales.

Les adaptations cardiorespiratoires à l'exercice évaluées avant le programme témoignent d'une limitation à l'effort à la fois centrale et périphérique, de niveau comparable à celle rapportée dans la littérature chez les patients hémodialysés [5,24,25]. En effet, le VO<sub>2pic</sub> moyen (14,4 mL/min parkg), et la distance moyenne

parcourue au TM6 (352 mètres) correspondent respectivement à 67 % et 61 % des valeurs théoriques attendues dans une population de même âge. L'E'ECR<sub>max</sub> a été interrompue pour cause de limitation musculaire chez tous les sujets, suggérant que des facteurs périphériques jouent un rôle important dans la limitation à l'effort chez les patients hémodialysés âgés. D'ailleurs, le SV<sub>1</sub> est précoce pour deux de nos sujets traduisant une participation précoce du métabolisme anaérobie. De nombreuses études [2,26,27] ont mis en évidence chez les patients IRCT une altération des fibres musculaires oxydatives contrariant l'extraction et l'utilisation de l'oxygène par les muscles. Dans notre étude, le RAE a eu une action favorable sur le niveau du premier seuil ventilatoire (SV<sub>1</sub>) qui s'est décalé vers une intensité plus élevée chez tous les sujets. Son augmentation est de 39 % en moyenne. Tous les patients présentent donc des niveaux d'essoufflement et de fatigue musculaire moindre aux activités physiques de la vie quotidienne. Deux de nos patients ont aussi une limitation d'origine cardiaque qui s'est réduite avec le RAE. La fréquence cardiaque de réserve (FCR = FC<sub>pic</sub> – FC<sub>repos</sub>) témoigne de l'amplitude de travail du cœur et s'est vue améliorée par une diminution de la FC de repos et une augmentation de la FC<sub>pic</sub>. L'exercice physique régulier améliore la régulation de la balance autonome au profit du système nerveux parasympathique dont l'expression est augmentée [28].

Après le RAE, les gains obtenus lors de l'E'ECR<sub>max</sub> ont paru être confirmés par une meilleure performance au TM6. La distance parcourue au TM6 augmente en moyenne de 17 % (352 à t<sub>0</sub> vs 413 mètres à t<sub>3</sub>). Ces résultats sont comparables avec les résultats les plus élevés relevés dans la littérature compris entre + 5 et + 18 % [29,30]. Ce test paraît particulièrement intéressant dans la mesure où il traduit une amélioration dans l'activité physique la plus couramment réalisée au quotidien : marcher. Le TM6 est un test constant et sous maximal d'intensité relativement élevée [31]. En effet, chez nos patients, la FC<sub>pic</sub> atteinte au TM6 est légèrement inférieure à celle atteinte lors de l'épreuve d'effort. En pratique clinique, ce test, plus accessible que l'E'ECR<sub>max</sub>, nous semble devoir lui être préféré en dehors des cas où l'on souhaite éliminer une contre-indication à la pratique physique [5].

Les résultats du TUG sont peu modifiés dans la mesure où aucun patient de notre population ne présentait de trouble de l'équilibre (résultats < à 19 secondes pour tous les sujets). En théorie, la pratique du vélo permettrait de renforcer le tonus des muscles posturaux intervenant dans le maintien de l'équilibre.

Lors du bilan initial chez nos patients, les scores aux échelles Physical functioning (PF), Role physical (RP) et Physical component scale (PCS) du questionnaire SF-36 sont nettement diminués ce qui est très fréquent chez les patients dialysés [32,33]. Les résultats aux échelles PF, RP et PCS ont augmenté (respectivement de 15, 29 et 4,7 points) avec le RAE. Des effets similaires sont décrits dans la littérature [32,34]. Les scores relatifs à la santé mentale sont également abaissés chez nos patients mais n'ont pas été influencés par le RAE. Chez nos patients, d'autres paramètres ont semblé modifiés par la pratique physique régulière : ainsi, la pression artérielle systolique (PAS) diminue de 7 mmHg en moyenne. Dans la population générale, il est bien connu que l'exercice physique régulier diminue les chiffres tensionnels d'environ 6 mmHg et 3 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement [35]. Cependant,

l'impact précis de l'exercice physique sur le profil tensionnel chez des patients hémodialysés est très difficile à évaluer dans la mesure où celle-ci est plurifactorielle.

Le taux de triglycérides plasmatique diminue de 18 % suite au RAE. Des données similaires (-23 %) ont déjà été rapportées suite à un RAE de 12 mois [36].

Par rapport à un programme de réadaptation pratiquée en dehors des séances, le réentraînement pratiqué sur ergocycle au cours de la dialyse offre le grand avantage de ne pas demander plus de temps aux patients. De plus, un programme d'activités physiques adaptées réalisé pendant la dialyse pourrait être un outil « tremplin » afin d'engager les patients vers une auto-prise en charge en dehors des séances. Suite au programme de RAE, les patients ont souvent continué à pratiquer une activité physique régulière (vélo d'appartement, marche, renforcement musculaire). Cependant, celle-ci n'a pas été quantifiée exactement.

Même s'il favorise l'adhésion et l'accompagnement du patient, ce mode de RAE est néanmoins limité par la lourdeur de mise en pratique en termes de coût du matériel, de temps d'installation, et d'encadrement du patient. Ces limites contraignent son utilisation à une large échelle. L'accompagnement spécialisé par un professeur d'APA est un gage d'adhésion et de qualité du RAE mais peu de centres peuvent se permettre de recourir à ces professionnels. Surtout, l'adhésion de l'ensemble des soignants doit être recherchée pour pérenniser ce type de programme. Les craintes venant des infirmières et des médecins concernent notamment l'accroissement de la charge de travail, le sentiment d'improvisation et de non compétence, la peur d'un événement indésirable ou d'une désorganisation des soins. Notre première approche si limitée soit-elle a eu pour intérêt de dédramatiser en montrant à l'ensemble des soignants que cette pratique était bien tolérée et ne compliquait pas les séances, qu'elle apportait des améliorations subjectives et objectives, qu'elle avait un impact notable sur la qualité de vie des patients.

Une autre limite tient à ce que le RAE sur ergocycle améliore les performances aérobies mais peu la faiblesse musculaire qui est au cœur de la limitation des patients. Des exercices de renforcement musculaire sont donc nécessaires et devraient être inclus dans les programmes de RAE en plus des exercices à dominante aérobie. Si les modalités d'un programme intégrant les deux modes d'exercices (cardiovasculaire plus renforcement musculaire) restent à définir, l'électromyostimulation et les exercices simples à l'aide de poids pratiqués pendant la dialyse sont des pistes possibles [29]. Pour cette raison, il nous a semblé intéressant de mettre en place un nouveau protocole testant l'efficacité de séances d'électrostimulation des quadriceps délivrées régulièrement pendant la dialyse. Cette technique déjà validée dans d'autres pathologies chroniques (cardiaque et respiratoire) semble en outre pouvoir être menée sur une plus large échelle.

En conclusion, notre expérience suggère qu'un RAE sur ergocycle mené à un niveau sous maximal pendant une durée de trois mois est susceptible d'améliorer la capacité fonctionnelle dans les activités quotidiennes et la qualité de vie même chez des patients dialysés, âgés porteurs de comorbidités cardiaques notables. Il paraît cependant difficile à organiser sur une large échelle et rencontre dans cette population âgée un taux d'abandon non négligeable.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Anne Kolko (hôpital Foch, Suresnes) pour ses conseils et les bénéfices de son expérience

de l'ergocycle en dialyse, la société Mobile France pour le prêt de l'ergocycle Motomed Letto, M. P. Rolland directeur de l'AUB Santé pour le financement de l'étude, Mmes G. Kervio et N. Ville du Centre d'investigation clinique et d'innovation technologique (CIC-IT) du CHU Pontchaillou pour leurs conseils et leur implication.

#### Références

- [1] Johansen K, Chertow G, Alexander V, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld P, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000;57:2564–70.
- [2] Castaneda C. Muscle wasting and protein metabolism. *J Anim Sci* 2002;80(2):E98–105.
- [3] Mac Intyre CW, Selby NM, et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2210–6.
- [4] Deligiannis A. Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2004;61(1):S39–45.
- [5] Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodial Int* 2005;9:218–35.
- [6] U.S. department of health and human services (USDHHS, 1996). Physical activity and health: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: U.S. Department of health and human services, centers for disease control and prevention, national center for chronic disease prevention and health promotion.
- [7] O'Hare, et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003;41:447–54.
- [8] Painter P, Johansen KL. Improving physical functioning: time to be a part of routine care. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):167–70.
- [9] Painter P. Implementing exercise: what do we know? Where do we go? *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(6):536–44.
- [10] American college of sports medicine, ACSM'S. Exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. 2009 Third Edition. 175–181.
- [11] Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al. Determination of exercise training heart rate in patients on beta-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):538–43.
- [12] Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:61–8.
- [13] Cohen-Solal A, Carré F. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. Elsevier Masson. 2009.
- [14] ACC/AHA. Guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002;106:1883–92.
- [15] Borg GA. Psychological bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–81.
- [16] A.T.S. statement. Guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
- [17] Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;14:270–4.
- [18] Podsiadlo D, et Richardson S. The timed « up and go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–8.
- [19] Ware J SF-36 Health survey: manual and interpretation guide. Boston, MA, Health institute. 1993.
- [20] Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. 2. Boston, MA: Health institute; 1994.
- [21] Hays R. Kidney disease quality of life short form (KDQoL-SF). Version 1.2. A manual for use and scoring (French questionnaire, France). 1997.
- [22] Cheema BS, Smith BC, Singh MA. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;45:912–6.
- [23] Cheema BS, Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrology* 2005;25:352–64.
- [24] Painter P, Nelson-Worel JN, Hill M. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986;43:87–92.
- [25] Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002;34:40–5.
- [26] Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos A, Gigos P, Guiba-Tziampiri O, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:685–99.
- [27] Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:277–87.
- [28] Adamopoulos S, Ponikowski P, Perquetani E, Piepoli M, Rosano G, Sleight P, et al. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. effects of physical training. *Eur Heart J* 1995;16(10):1380–6.
- [29] Segura-Orti E, Rodilla-Alama V, Lisón JF. Physiotherapy during hemodialysis: results of a progressive resistance training programme. *Nefrologia* 2008;28:67–72.
- [30] Headley S, Germain M, Mailloux P, Mulhern J, Ashworth B, Burris J, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:355–64.



- [31] Kervio G, Carre F, Ville NS. Reliability and intensity of the six minute walk test in healthy elderly subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(1): 169–74.
- [32] Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Physical functioning and health-related quality of life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:482–92.
- [33] Boini S, Bloch J, Briançon S. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale, rapport qualité de vie- REIN Volel Dialyse 2005. *Nephrol Ther* 2009;5:S177–237.
- [34] Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil* 2009;23:53–63.
- [35] Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7): 493–503.
- [36] Goldberg AP, Geltman EM, Gavin 3rd JR, Carney RM, Hagberg JM, Delmez JA, et al. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986;42:311–6.

- e) Annexe 5 : Activité du système nerveux parasympathique durant une session d'exercice en fractionné chez l'insuffisant cardiaque chronique : apport de l'étude de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (BRS) et de l'analyse en ondelette de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)

Dans ce troisième volet de notre travail d'investigation (après les études HRVFIT1 et 2) sur l'exercice court et intense par intervalle (HIIT) nous souhaiterions « valider » notre protocole en s'intéressant cette fois aux réponses du baroréflexe cardiaque et de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) **pendant l'exercice même en HIIT**. L'étude devrait démarrer en 2019.



## VOTRE PROJET

À COMPLETER PAR L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

### INFORMATIONS GENERALES

---

**Titre du projet :** Activité du système nerveux parasympathique durant une session d'exercice en fractionné chez l'insuffisant cardiaque chronique: apport de l'étude de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (BRS) et de l'analyse en ondelette de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC).

HF-VERITI

(Heart Failure- Vagal ExeRcise Training)

**Investigateur principal (nom, prénom) :** Dr RICHARD Lisa (cardiologue)

**Responsable du projet :** Mr Florent Besnier (Doctorant, physiologie de l'exercice/physiopathologie cardiovasculaire)

**Email :** [l.richard@clinique-saint-orens.fr](mailto:l.richard@clinique-saint-orens.fr) / [florent.besnier@hotmail.fr](mailto:florent.besnier@hotmail.fr)

**Téléphone mobile :** +33670693095 (Florent Besnier)

**Établissement de rattachement :** Clinique Saint Orens (ELSAN), 12 avenue de Revel, 31650 Saint Orens de Gameville.

**Co-investigateurs pressentis :**

- ✓ ELSAN, Clinique Saint Orens : Dr Jean Louis Garcia, Dr Marc Bousquet, Dr Laurent Soukarié, Dr Hélène Kerros.
- ✓ CHU de Toulouse Rangueil : Dr Marc Labrunée.

**Votre trajectoire professionnelle (15 lignes max)**

La Clinique Saint Orens (près de Toulouse), est un SSR de Rééducation Cardiovasculaire et Pulmonaire. L'établissement est impliqué dans la Recherche Clinique et la Rééducation depuis 15 ans environ. Les principaux partenaires de Recherche sont : 1/ le CHU de Rangueil et le service de rééducation cardiovasculaire, 2/ l'équipe 8 Inserm UMR1048 de l'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires de Toulouse, 3/ La Clinique Pasteur et l'Unité d'Hypertension artérielle, Facteurs de risque et Insuffisance Cardiaque. Les travaux portent principalement sur la physiologie de l'exercice physique et les adaptations cardiovasculaires et métaboliques à l'effort. Les champs d'investigations concernent en particulier les patients porteurs de cardiopathies et/ou de pathologies métaboliques. Le projet Doctoral initié par Mr Florent Besnier en octobre 2014 (Clinique Saint Orens/Inserm UMR1048) vise à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant l'effet de l'exercice sur le remodelage cardiaque et l'évolution du système nerveux autonome; mais aussi de déterminer de nouvelles caractéristiques des programmes d'exercice physique (délai, intensité, interaction avec les médicaments) qui permettent d'optimiser la récupération cardiaque dans les maladies cardiovasculaires.

#### Listez vos principales publications (5 max)

Nous listons ici les principales publications de l'équipe et non les seules publications de l'IP.

1. Besnier F, Labrunée M, Richard L, Faggianelli F, Soukarié S, Kerros H, Bousquet M, Garcia JL, Pathak A, Sénard JM, Guiraud T. Comparison of 3-week High-Intensity Interval Training and Moderate Continuous Training for Cardiometabolic Health and Autonomic Nervous System in Chronic Heart Failure: a Randomized Controlled study. Submitted to Medicine & Science in Sports & Exercise.
2. Besnier F, Sénard JM, Grémeaux V, Riédél M, Garrigues D, Guiraud T, Labrunée M. The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study. *Trials*. 2017 Aug 10;18(1):373.
3. Guiraud T, Labrunée M, Besnier F, Sénard JM, Pillard F, Rivière D, Richard L, Laroche D, Sanguignol F, Pathak A, Gayda M, Gremeaux V. Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: A randomized controlled study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):20-26.
4. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Galès C, Sénard JM, Guiraud T. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan;60(1):27-35.
5. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, Gales C, Vaccaro A, Bousquet M, Galinier M, Sénard JM, Pathak A. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Oct;45(10):1861-7.

#### DESCRIPTION DU PROJET

---

Ce projet a-t-il déjà obtenu un financement ? non

Le projet est-il soutenu par un partenaire académique (oui) ou industriel (non) ?

Les projets de Recherche Clinique de notre établissement sont portés et pilotés par Mr Florent Besnier (doctorant en 4<sup>ème</sup> année dont la soutenance est prévue en mars 2018) rattaché à l'équipe 8 de l'unité Inserm UMR-1048 de l'Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC) de Toulouse. L'équipe 8 est dirigée par le Pr Jean-Michel Sénard et le Dr Céline Galès. La thématique centrale de l'équipe traite du système nerveux autonome cardiaque et des déterminants moléculaires et cliniques de l'architecture cardiaque.

#### Contexte de l'étude

(Brève synthèse de la littérature ; de la pathologie ; du domaine d'étude ; identifier les lacunes dans les connaissances disponibles que l'étude se propose de combler ; précisez l'originalité de l'étude)

#### Background

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie dite « systémique » dont la prévalence est estimée à 1-2% de la population adulte dans les pays développés [1-4]. Malgré les progrès des thérapeutiques, le pronostic à long terme de ces patients reste sévère. La moitié environ des patients décèdent dans les 3 à 5 années suivant l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque [5, 6] et au moins la moitié des décès sont imputables à des troubles du rythme ventriculaire [7]. Le dérèglement du système nerveux autonome (SNA) qui caractérise la maladie apparaît comme un



élément pivot dans la survenue d'un certain nombre d'arythmies [8]. L'hyperactivité du système nerveux orthosympathique et la défaillance du tonus vagal sont la cible des traitements pharmacologiques ou non-pharmacologiques comme notamment l'exercice physique qui améliore la stabilité électrique d'un éventuel foyer arythmogène par un contrôle vagal accru du myocarde [9].

À ce titre, la réadaptation cardiovasculaire (RCV) a une place importante dans la prise en charge globale des patients ICC. Combinant activité physique adaptée régulière, prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires, adaptation des thérapeutiques médicamenteuses, éducation thérapeutique et gestion du retour à domicile, la réadaptation est devenue incontournable. Le réentraînement à l'effort de type aérobie est devenu la clé de voute de la réadaptation moderne avec un niveau de preuve d'efficacité IA sur les dernières recommandations de l'ESC et IB de l'AHA [10-12]. Ainsi, dans une revue de littérature récemment publiée par notre équipe, il est clairement démontré qu'un programme d'activité physique est capable d'entraîner un rééquilibrage de la balance végétative cardiaque en situation de dysfonction ventriculaire [13, 14]. Ses effets sur les critères pronostiques est indéniable et améliore les symptômes, la qualité de vie, l'aptitude physique des patients et exerce un impact favorable sur la morbi-mortalité [15] et la réduction des ré-hospitalisations [16, 17].

En alternative à l'entraînement aérobie modéré et continu (MICE) bien documenté, un entraînement par intervalle à haute intensité (HIIT) a émergé ces 15 dernières années dans l'insuffisance cardiaque. Malgré l'absence de consensus sur le protocole optimal, un entraînement HIIT pourrait être plus efficace par rapport à un entraînement de type MICE pour accroître les capacités physiques, le remodelage cardiaque, la qualité de vie des patients [18]. Notre équipe a également montré l'intérêt des exercices à haute intensité sur différents paramètres chez ces patients [19, 20].

Un travail collaboratif mené conjointement entre la Clinique Saint Orens, le CHU de Toulouse et l'Inserm (équipe 8, UMR-1048) et publié en 2013, avaient montré que l'exercice physique intermittent permettait dans les 24h qui suivent sa pratique, de modifier le profil du SNA cardiaque avec un tonus vagal majoré et une réduction des arythmies ventriculaires et supraventriculaires par rapport à l'absence d'exercice physique et par rapport à un exercice de type modéré continu (MICE) [20]. Dans une seconde étude menée entre 2015 et 2017, nous avons repris les mêmes protocoles d'exercice (HIIT et MICE) et avons évalué l'effet d'un entraînement de plus de trois semaines sur les paramètres explicatifs de mort subite (activité du SNA, arythmies, fonction cardiaque, pic de VO<sub>2</sub>). Les résultats indiquent que notre modèle d'entraînement en HIIT s'avère en tout point plus favorable sur l'ensemble des paramètres étudiés comparativement à un entraînement plus classique type MICE. Les résultats principaux ont été présentés au congrès du G.E.R.S (Besnier et al. Lyon 2017) et seront présentés également au congrès Européen de la Société Française de Cardiologie dans le cadre des EuroPrevent (avril 2018). Un article est en cours de publication (*revue: identique à celle de notre premier travail publié en 2013, Medicine & Science in Sports & Exercise, IF 4.1*).

En synthèse, notre premier travail s'intéressait aux modulations vagales et rythmiques durant les 24h qui suivent 1 seule session de HIIT. Notre deuxième travail s'intéressait quant à lui à l'effet d'un entraînement de 3 semaines en HIIT sur les paramètres explicatifs de mort subite.

Dans ce troisième volet de notre travail d'investigation sur l'exercice court et intense par intervalle, HIIT, nous souhaiterions « valider » notre protocole en s'intéressant cette fois aux réponses du baroréflexe cardiaque et de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) **pendant l'exercice même en HIIT**. L'étude du gain du baroréflexe est un marqueur pronostique post infarctus avec un risque de mortalité augmenté par 2.8 pour des valeurs inférieures à 3 ms/mmHg [21]. Cette valeur est altérée dans l'insuffisance cardiaque et l'exercice physique régulier l'améliore [22]. L'étude du baroréflexe

cardiaque par Finometer et de la VFC par holter-ECG pendant les phases d'exercices à 100% de la PMA et pendant les phases de repos passif nous permettrait de « valider » notre modèle d'exercice en fractionné comme un exercice spécifique de l'insuffisance cardiaque renforçant le contrôle vagal. L'apport de l'analyse en ondelette de la VFC vise à mieux comprendre les adaptations végétatives au moment des changements de rythme (variation d'intensité) ce que ne permet pas l'analyse temporelle ou fréquentielle classique. Ces méthodes d'analyses sont utilisées dans plusieurs études pour le suivi des sportifs comme les coureurs de fond [23] ou les nageurs [24]. Nous souhaiterions les appliquer à nos patients ICC dans le but d'individualiser les séances d'exercice. Si l'innocuité à partir de dosage biologique (troponine T, BNP, marqueurs de coagulation) des séances en HIIT à déjà été étudiée précédemment dans l'IC, **aucune étude ne s'est intéressée aux modifications autonomiques cardiaques pendant la séance en HIIT, d'autant plus avec récupération passive.** Notre démarche vise à renforcer notre modèle d'exercice en HIIT pour ensuite l'appliquer systématiquement aux patients ICC.

#### Hypothèses de la recherche :

Nous faisons l'hypothèse que dans l'ICC, marquée par une absence de contrôle vagal, une séance en HIIT permet de renforcer la sensibilité du baroréflexe spontané plus efficacement comparativement à une séance d'intensité modérée et continue (MICE). D'autre part, nous faisons également les hypothèses suivantes :

- L'exercice HIIT apporte de par ses variations d'intensité une stimulation vagale toutes les 30 secondes mesurée par l'étude de la VFC (analyse en ondelette\*) et par l'analyse du baroréflexe spontané (Finometer).
- les deux modes d'exercices (MICE et HIIT) n'amènent pas de variation de troponine T ni du NT-pro-BNP.
- Notre protocole HIIT n'induit pas de trouble du rythme pendant la séance même.

#### Objectifs principal et secondaires de l'étude

Principal : comparer, chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, l'efficacité de deux séances d'exercice (HIIT vs MICE) sur la sensibilité du baroréflexe mesurée par Finometer (Finapress, nova System : contrôle en continue de la pression artérielle, de la variabilité de la fréquence cardiaque).

Secondaires : comparer, chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, l'efficacité de deux séances d'exercice (HIIT vs MICE) sur :

- les variables temporelles et spectrales du holter-ECG 24h
- analyse en ondelette\* de la VFC pendant l'exercice physique
- Le nombre et la nature des arythmies
- L'évolution du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque à l'effort (Finapress NOVA system)
- La compliance artérielle (Finapress NOVA system)
- La consommation en oxygène ( $VO_{2max}$ )
- Les marqueurs de stress cardiaque (Troponine T, NT-pro-BNP, coagulation)

*\*La décomposition en ondelettes est une méthode proche de l'analyse temps/fréquence. La méthode de décomposition en ondelettes est cependant plus adaptée des que l'échantillon est non stationnaire, ce qui est le cas pour des variables physiologiques pendant l'exercice physique avec des changements d'intensité et de fréquence de pédalage induit par le HIIT. Cette méthode d'analyse est utilisée dans le suivi des sportifs.*



#### Critères d'évaluation principal et secondaire

##### Critère d'évaluation principal :

Évolution entre le repos pré-exercice et juste à l'arrêt de l'effort du gain du baroreflexe exprimé en ms/mmHg.

##### Critères d'évaluation secondaires : évolution (entre pre- et post-effort) :

- des variables temporelles et spectrales du Holter ECG (SDNN, RMSSD, pNN50, VLF, LF, HF, TP)\*
- du volume d'éjection systolique (mL/battement)
- de la consommation en oxygène ( $VO_{2max}$  mL.min.kg<sup>-1</sup>).
- de la compliance vasculaire
- du taux de troponine T, de NT-pro-BNP
- évolution de la VFC par analyse en ondelettes pendant le temps d'exercice

#### Description des principales caractéristiques de la recherche

(par exemple : randomisation, prospectif, multicentrique, double aveugle, etc.)

Étude bi-centrique menée entre la Clinique Saint Orens et le service SSR du CHU de Rangueil (Toulouse) ; en case cross over, chaque cas est son propre témoin, avec deux conditions : 1 (MICE), exercice continu d'intensité modérée sur bicyclette ergométrique ; 2 (HIIT) exercice par intervalles de haute intensité avec récupération passive.

#### Actes ajoutés par la recherche en plus de la pratique courante

(si applicable : questionnaire, randomisation, placebo, etc.)

NA. Cette étude sera soumise au CPP dans le cadre des projets de recherche clinique en soins courants (ou RIPH3 depuis la publication de la loi Jardé). Les examens proposés sont non-invasifs et utilisés en pratique courante pour le suivi des patients.

#### Critères d'inclusion et d'exclusion

##### Inclusion :

- Hommes et femmes
- âge >18 ans
- fraction d'éjection < 45%
- classe NYHA I à III
- apte à réaliser l'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale
- apte à un programme de réentraînement à l'effort
- affilié (ou bénéficiaire) à un régime de sécurité sociale
- patients ayant signé un consentement de participation à l'étude

##### Non-inclusion :

- Contre-indication absolue et relative à l'épreuve d'effort [25] et/ou à l'entraînement physique (Piepoli et al. 2011)
- Évènements cardio-vasculaires récents (décompensation cardiaque ou traitement par drogues inotropes positives ou angioplastie datant de moins de 10 jours, chirurgie cardiaque datant de moins de 1 mois, maladie valvulaire nécessitant une correction chirurgicale, myopéricardite en évolution, troubles du rythme ventriculaire sévères non stabilisés sous traitement)
- Fibrillation Atriale
- Insuffisance cardiaque secondaire à une cardiopathie congénitale ou à une cardiomyopathie obstructive.
- les personnes « vulnérables »

#### Taille de l'échantillon étudié

(préciser le rationnel du nombre de patients à inclure)

Ce projet clinique est une étude *case cross-over*. Il s'agit donc d'une analyse appariée dans laquelle chaque cas est son propre témoin. L'étude est bi-centrique, permettant d'évaluer la sensibilité du baroréflexe et les modulations de la balance sympathovagale pendant deux séances distinctes d'exercice (MICE ou HIIT) chez des adultes insuffisants cardiaques chroniques.

La littérature scientifique nous renseigne sur l'effet de l'entraînement de type MICE (de plusieurs mois) sur l'amélioration de la sensibilité du baroréflexe spontané chez l'insuffisant cardiaque (passant de  $6 \pm 1$  ms/mmHg environ à plus de  $10 \pm 1.5$  ms/mmHg [26] voir  $16 \pm 2$  ms/mmHg [27]). Elle nous renseigne également sur l'évolution du set-point du baroréflexe pendant l'effort qui est intensité-dépendant afin de maintenir comme au repos, une régulation optimale de la perfusion tissulaire pendant l'exercice. Néanmoins aucune étude ne s'est intéressée à l'étude du gain du baroréflexe pendant une seule session d'exercice en fractionné court avec récupération passive, d'autant plus chez le patient insuffisant cardiaque. C'est pourquoi le calcul du nombre de sujet nécessaire reste délicat. Nous faisons les suppositions suivantes :

Une différence de 30% sur le BRS entre les deux conditions d'exercices apparaît pertinente au regard de la littérature précédemment évoquée. En considérant une valeur moyenne du critère principal : BRS 7 ms/mmHg avec une déviation standard de 2 ms/mmHg, une puissance à 90% avec une hypothèse bilatérale, un risque alpha à 0,05 avec un plan de comparaison de la moyenne de la variation du critère principal entre les groupes appariés. Ainsi le nombre de sujets à inclure est de 16 par groupe, soit 32 sujets au total.

#### Nombre prévu de centres investigateurs

Deux

1/ la clinique Saint Orens (ELSAN)

2/ le service SSR du CHU de Rangueil (Dr M Labrunée)

#### Calendrier de l'étude

(période d'inclusion et durée de suivi)

Les résultats de la présente demande de financement seront connus en mars 2018. De ce fait, il est prévu de soumettre le projet au CPP en avril/ mai 2018 (+ déclaration à l'ANSM et la CNIL). Le projet nécessite entre autre l'achat du Finapress NOVA. Dès réception de l'avis favorable du CPP et du matériel, nous pourrons procéder aux recrutements des patients. Durée des inclusions environ 1 an. Traitement des données et rédaction de l'article : 4 mois. Durée totale de la recherche : environ 1 an et demi.

### Analyse statistique des données

(description des méthodes statistiques utilisées pour l'étude)

- 1) Construction d'un diagramme des flux détaillant le nombre de sujets pré-inclus, le nombre de sujets inclus, le nombre de sujets suivis jusqu'à la fin de la recherche.
- 2) Description des caractéristiques initiales des sujets inclus : données cliniques, facteurs de risque CV, traitements, histoire de la maladie (pourcentage, moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane et étendue).
- 3) Évaluation de l'efficacité :
  - Analyse unique, en intention de traiter (selon le groupe attribué par la randomisation).
  - Risque global de première espèce = 5 %.
  - Formulation bilatérale des tests statistiques.
  - La normalité des distributions et l'homogénéité des variances seront évaluées graphiquement et par les tests de normalité de Shapiro-Wilk et de F-Snedecor. En cas de distribution non normale, on cherchera à la normaliser par une transformation appropriée.
  - Analyse du critère de jugement principal : one-way ANOVA sur mesures répétées sur le facteur « *condition d'exercice* » sera effectuée pour tester l'influence du groupe d'exercice (MICE ou HIIT) sur le gain du baroreflexe (ms/mmHg).
  - Analyses des critères de jugement secondaires : selon les mêmes principes que pour le critère principal.
    - ✓ Evolution des variables de la VFC (HF, LF, RMSSD, SDNN)
    - ✓ Evolution de la compliance vasculaire
    - ✓ Evolution du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque
  - Pour vérifier les relations entre les variables : Corrélation de Spearman
  - Une valeur de  $p < 0.05$  sera considéré comme significative
  - Les analyses sont effectuées sous STATA SE 11.

### Descriptif des examens :

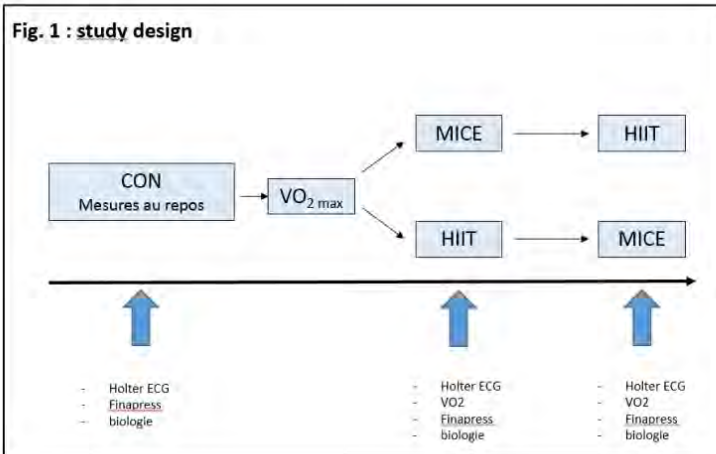
Chaque patient ICC éligible et ayant signé un consentement de participation effectuera tout d'abord une mesure au repos (10 minutes en décubitus suivies d'un lever dynamique (stand test) maintenu pendant 10 minutes également) de la VFC par holter ECG, de la sensibilité du Baroréflexe par Finapres et d'un prélèvement sanguin pour doser la troponine T et le NT-pro-BNP. Ensuite il effectuera les examens suivant :

1/ une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale afin de déterminer sa  $VO_{2\max}$  et d'individualiser ensuite les sessions d'exercice en MICE et HIIT

2/ aléatoirement, soit une session type MICE soit HIIT et inversement dans un second temps, respectant un *washout* de 72 heures.

Le design de l'étude est illustré par la figure 1.



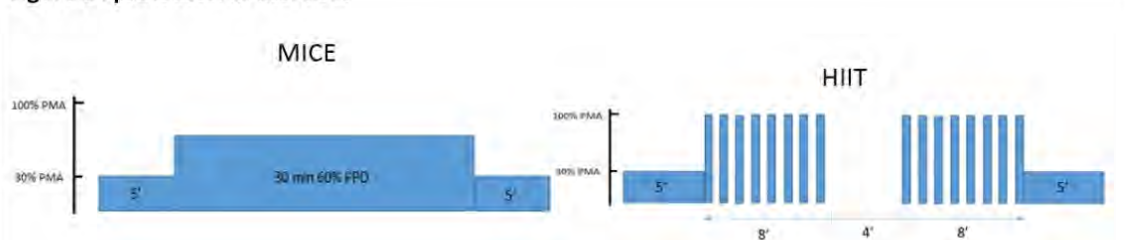


### Descriptif des protocoles d'exercices (MICE et HIIT) (figure 2) :

**HIIT** : exercice en fractionné. Sur bicyclette ergométrique, les patients devront tout d'abord s'échauffer pendant 5 minutes à 30% de la Puissance Maximale Aérobie atteinte lors de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale. Ensuite, ils devront effectuer deux blocs de 8 minutes chacun (et séparés par 4 minutes de pause) où ils alternent entre des phases de 30 secondes intenses (100% du pic de puissance) et 30 secondes de récupération passive. La séance se terminera par une récupération active de 5 minutes (30% PMA).

**MICE** : exercice continu d'intensité modérée. Sur bicyclette ergométrique, les patients devront tout d'abord s'échauffer pendant 5 minutes à 30% de la Puissance Maximale Aérobie atteinte lors de l'épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale. Ensuite, ils devront augmenter l'intensité à 60% de la PMA et la maintenir pendant 30 minutes. La séance se terminera par une récupération active de 5 minutes (30% PMA).

**Figure 2 : protocoles d'exercices**



**MICE** : 30 minutes à 60% de la puissance maximale aérobie (PMA) mesurée lors de l'épreuve d'effort.  
**HIIT** : deux blocs de 8 minutes alternant 30 sec à 100% de la PMA et 30 sec de récupération passive. 4 minutes de pause séparent les deux blocs.



## Résultats attendus

(impact pour le patient, le soignant et le système de santé)

Si l'exercice à haute intensité HIIT s'avère plus intéressant pour améliorer la sensibilité au baroréflexe, la stimulation parasympathique, ainsi que les paramètres explicatifs de mort subite (activité du SNA, arythmies, extrasystoles), les retombées en termes d'optimisation et de prescription du réentraînement à l'effort en SSR seraient alors importantes. De nos jours il n'y a aucun consensus sur l'entraînement en fractionné des patients insuffisants cardiaques. La dernière étude d'envergure (SMARTEX-HF, publiée dans *Circulation* cette année) portant sur le HIIT long avec des pics de 4' à 90-95% de la FCmax est un échec car la prescription initiale de l'exercice est mal calibrée (trop long et trop difficile). Notre protocole HIIT court (30sec/30sec) a déjà montré son efficacité dans nos précédents travaux. Nous souhaitons d'une part faire la démonstration de l'intérêt et de la faisabilité de ce type d'exercice court et intense et d'autre part démontrer que ce type d'entraînement est spécifique à l'insuffisance cardiaque. Cette prescription pourrait dans un second temps être transposable à domicile pour la poursuite d'un tel programme en autonomie sur du long terme. Ainsi cette étude ouvrira le champ à d'autres perspectives de recherche notamment en termes d'impact à plus long terme sur la mortalité qui reste à évaluer.

## Premier journal visé pour la publication

(titre, éditeur, facteur d'impact)

The American Journal of Sports Medicine, SAGE Journals, IF 5.67.

## Liste prévisionnelle des co-auteurs par rang d'apparition dans la publication

Besnier F<sup>1,2</sup>, Richard L<sup>1</sup>, Bousquet M<sup>1</sup>, Garcia JL<sup>1</sup>, Kerros H<sup>1</sup>, Soukarié L<sup>1</sup>, Pathak, A<sup>2,4</sup>, Guiraud, T<sup>2</sup>, Galès C<sup>2</sup>, Sénard JM<sup>2</sup>, Labrunée M<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> ELSAN, Clinique de Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Center, Saint-Orens-de-Gameville, France

<sup>2</sup> Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), team 8, UMR-1048, Toulouse, France

<sup>3</sup> Department of Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>4</sup> Unit of Hypertension, Risk Factors and Heart Failure, Clinique Pasteur, Toulouse, France

## References:

1. Mosterd A, Hoes AW: **Clinical epidemiology of heart failure.** *Heart* 2007, **93**:1137-1146.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ: **Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.** *JAMA* 2003, **289**:194-202.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH: **Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study.** *Eur Heart J* 2004, **25**:1614-1619.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, Investigators E: **Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study.** *Eur J Heart Fail* 2002, **4**:531-539.
5. Franzin-Garrec M: **L'insuffisance cardiaque. Une maladie chronique en augmentation alarmante.** *Soins* 2013, **774**:25.
6. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, Alla F, Allemand H, Bauters C, Drici MD, et al: **Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study.** *Arch Cardiovasc Dis* 2014, **107**:158-168.
7. **Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).** *Lancet* 1999, **353**:2001-2007.

8. Floras JS, Ponikowski P: **The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction.** *Eur Heart J* 2015, **36**:1974-1982b.
9. Buch AN, Coote JH, Townend JN: **Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link?** *Exp Physiol* 2002, **87**:423-435.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al: **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** *Eur Heart J* 2016, **37**:2129-2200.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al: **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.** *Circulation* 2013, **128**:1810-1852.
12. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Primary P, Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Howlett JG, Frenes SE, Al-Hesayen A, Heckman GA, Ducharme A, Estrella-Holder E, et al: **The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization.** *Can J Cardiol* 2014, **30**:249-263.
13. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL: **Improvements in heart rate variability with exercise therapy.** *Can J Cardiol* 2010, **26**:303-312.
14. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF, Chien MY: **Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review.** *Biomed Res Int* 2015, **2015**:591708.
15. Downing J, Balady GJ: **The role of exercise training in heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2011, **58**:561-569.
16. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ: **Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).** *Bmj* 2004, **328**:189.
17. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS: **Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis.** *Eur J Heart Fail* 2010, **12**:706-715.
18. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, et al: **Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study.** *Circulation* 2007, **115**:3086-3094.
19. Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Meyer P, Theberge-Julien G, Galinier M, Nozza A, Lambert J, Rheaume E, et al: **A single bout of high-intensity interval exercise does not increase endothelial or platelet microparticles in stable, physically fit men with coronary heart disease.** *Can J Cardiol* 2013, **29**:1285-1291.
20. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, Gales C, Vaccaro A, Bousquet M, Galinier M, et al: **High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure.** *Med Sci Sports Exerc* 2013, **45**:1861-1867.
21. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ: **Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction.** *Br Heart J* 1992, **67**:129-137.
22. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Sposato B, Massaro M, Cerrito A, Rosano G, Volterrani M: **Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure.** *Int J Cardiol* 2013, **166**:334-339.

23. Pichot V, Roche F, Gaspoz JM, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, Costes F, Busso T, Lacour JR, Barthelemy JC: **Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners.** *Med Sci Sports Exerc* 2000, **32**:1729-1736.
24. Chalencon S, Busso T, Lacour JR, Garet M, Pichot V, Connes P, Gabel CP, Roche F, Barthelemy JC: **A model for the training effects in swimming demonstrates a strong relationship between parasympathetic activity, performance and index of fatigue.** *PLoS One* 2012, **7**:e52636.
25. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, et al: **ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).** *Circulation* 2002, **106**:1883-1892.
26. Pietila M, Malminiemi K, Vesalainen R, Jartti T, Teras M, Nagren K, Lehtikainen P, Voipio-Pulkki LM: **Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac (11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization.** *J Nucl Med* 2002, **43**:773-779.
27. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Middlekauff HR, Negrao CE, Rondon MU: **Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients.** *Hypertension* 2011, **58**:1049-1056.



## Liste des tableaux

Tableau 1: Définitions des mesures du domaine temporel retenues d'après (ESC/NASPE 1996) .....	61
Tableau 2: Classification fonctionnelle de Weber pour l'insuffisance cardiaque. ....	73
Tableau 3: Caractéristique des études portant sur les modulations du SNA après entraînement chez les patients ICC .....	86
Tableau 4: Prescription de l'intensité de l'entraînement en endurance continu. ....	102
Tableau 5: paramètres échocardiographiques chez les souris IC et SHAM entraînées. ....	176
Tableau 6: Poids des cœurs et des cerveaux .....	177
Tableau 7: Taille et surface des cardiomyocytes .....	178

## Liste des figures

Figure 1: Organisation du système nerveux autonome cardiaque.....	38
Figure 2: Synthèse des mécanismes d'activation du système nerveux sympathique dans l'insuffisance cardiaque chronique [10]. ....	47
Figure 3: MSNA chez un sujet sain et chez un sujet ICC sévère. Van de Borne P et al. Circulation. 1997.....	55
Figure 4: Relation entre le pic de $\dot{V}O_2$ et la MSNA mesurée au repos chez des patients ICC. ....	56
Figure 5: Les trois principales composantes spectrales: HF (hautes fréquences) LF (basses fréquences, BF), VLF (très basses fréquences, TBF). Très Basses Fréquences (TBF : 0.003-0.04 Hz), Basses Fréquences (BF : 0.04 à 0.15 Hz), Hautes Fréquences (HF : 0.15 à 0.4 Hz).....	63
Figure 6 : tachogrammes (a et b) de 256 battements cardiaques chez un sujet sain au repos, allongé et lors d'un tilt test. ....	65
Figure 7: Déterminants de l'intolérance à l'effort (à gauche) et de la myopathie (à droite) chez les patients ICC. D'après Conraads VM et al. Heart Fail Rev 2013. ....	72
Figure 8: Mécanismes proposés dans la réduction de l'efficacité respiratoire chez les patients IC [145]. ....	75
Figure 9: Implication du SNA dans les anomalies musculaires périphériques et ventilatoire chez l'ICC. D'après Negroao et al. [150]. ....	77
Figure 10: évolution du $\dot{V}O_2$ ( $L \cdot min^{-1}$ ), du $\dot{V}_E$ ( $L \cdot min^{-1}$ ), de la FC (bpm) et du pouls d' $O_2$ ( $ml \cdot batt^{-1}$ ) au cours d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire maximale (20W/1min/10W) chez un patient ICC (68 ans, 84kg, FEVG 39%). Données personnelles.....	79
Figure 11: implication des boucles reflexes du SNA dans les ajustements cardiaques et vasculaires au cours de l'exercice chez le sujet sain [159]. ....	80
Figure 12: Baroréflexe resetting au repos et durant l'exercice léger, modéré et difficile [168]. ....	82
Figure 13: Impact du temps journalier passé devant la télévision sur la mortalité toute cause indépendamment du niveau d'activité physique chez les patients ICC. d'après Doukky et al. [188]. ....	90
Figure 14: Hazard Ratios (HR) pour la mortalité cardiovasculaire ou décompensation (hospitalisation) pour insuffisance cardiaque. ....	92
Figure 15: Principaux effets du réentraînement à l'effort aérobie sur le système nerveux autonome. D'après Negroao et al. [98]. ....	115
Figure 16: design de l'étude : Effet de la précocité de l'entraînement chez des souris insuffisantes cardiaques systoliques post-ischémiques. ....	174
Figure 17: Consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ $ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ ) mesurée avant et après 7 semaines d'entraînement (ou d'inactivité pour le groupe « sédentaire »). ....	175
Figure 18: Organisation d'un cardiomyocyte sain à l'échelle tissulaire.....	179
Figure 19: organisation des cardiomyocyte chez les souris IC. Adaptée d'après E. Dague et al. 2014. ....	180
Figure 20: coupe de ventricule gauche observée au MET (souris SHAM exercice). ....	181
Figure 21: coupe intéressant le VG (à gauche) et le Septum (à droite), souris IC « entraînement précoce ».....	182

*Figure 22: marquage en immunofluorescence avec l'anticorps anti-aurora B (marquage vert des noyaux en division) associé à un co-marquage WgA (coloration en rouge des membranes) et à un marquage des noyaux par le Dapi (bleu). On note des noyaux de CM en division (flèches) dans la zone sous-épicardique..... 182*

*Figure 23: coloration du tissu cardiaque au trichrome masson. .... 187*



TITLE : Autonomic nervous system and cardiac architecture modulations through physical activity as therapy for chronic heart failure.

SUMMARY :

Chronic heart failure (CHF) is characterized by the disruption of the cardiac vegetative balance and by a remodelling of the architecture of the cardiac tissue. Moderate and regular physical activity (PA) is the cornerstone of the cardiovascular rehabilitation programs. By improving symptoms, quality of life, physical fitness of the patients, PA also reduce re-hospitalization and had a favourable impact on morbi-mortality. In a first work, we propose a review of the beneficial effects of PA in patients with CHF, on the sympathovagal balance activity. Then, in a second work, we show that short high intensity interval training with passive recovery is more efficient than moderate intensity and continuous training to improve physical fitness and vagal tone in CHF patients. Finally, in a third work initiated in the rodent with post-ischemic heart failure, the histological analyses indicate that early (D+7, after the acute coronary syndrome) exercise training-induced both hypertrophy and an improvement of the structural organization of the cardiomyocytes. The question of exercise training-induced cardiomyocyte proliferation remains. In summary, our PhD project is based on two studies merging clinical trial and basic research. The overall goal of this work is to identify new features for physical exercise training programs in CHF that can be used in routine care during cardiovascular rehabilitation.

KEY WORDS : cardiovascular rehabilitation; heart failure; autonomic nervous system; HIIT; physical activity; exercise training; cardiomyocyte; remodelling.



AUTEUR : Florent BESNIER

---

TITRE : Modulations du système nerveux autonome et de l'architecture cardiaque par l'activité physique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

DIRECTEURS DE THESE : Pr Jean-Michel SÉNARD, Dr Thibaut GUIRAUD

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, I2MC, le 27 novembre 2018

---

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une maladie dite « systémique » caractérisée notamment par le dérèglement de la balance végétative cardiaque et par un remodelage de l'architecture du tissu cardiaque. En rééducation cardiovasculaire, l'activité physique (AP) modérée et régulière joue un rôle majeur : améliorant les symptômes, la qualité de vie, l'aptitude physique des patients, elle permet de réduire les ré-hospitalisations et impacte favorablement la morbi-mortalité. Dans un premier travail bibliographique nous proposons une synthèse des effets bénéfiques de l'AP chez l'ICC, sur le rééquilibrage de l'activité orthosympathique et parasympathique. Puis, dans un deuxième travail, nous montrons que le réentraînement à l'effort par intervalles, court, intense, avec récupération passive améliore plus efficacement la capacité physique et le tonus vagal chez le patient ICC comparativement à un entraînement d'intensité modérée et continue. Enfin dans un troisième travail initié chez le rongeur en IC systolique post-ischémique, les analyses histologiques indiquent que l'entraînement débuté très tôt après la phase aigüe (J+7), provoque à la fois une hypertrophie et une amélioration de l'organisation structurelle des cardiomyocytes (alignement de l'appareil contractile, réorganisation de l'agencement des mitochondries inter-fibrillaires et des disques intercalaires). Par contre, la question de la prolifération des cardiomyocytes induite par l'entraînement reste entière pour le moment. En synthèse, notre projet Doctoral s'articule autour d'un projet clinique chez le patient ICC et d'une étude fondamentale chez la souris IC post-ischémique. L'objectif général de ces travaux est de déterminer de nouvelles caractéristiques pour les programmes d'exercice physique dans l'ICC, utilisables en pratique clinique courante au cours de la réadaptation cardiovasculaire.

---

MOTS CLÉS : rééducation cardiovasculaire ; insuffisance cardiaque ; système nerveux autonome ; HIIT ; exercice physique ; réentraînement à l'effort ; cardiomyocyte ; remodelage.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : ED BSB - Physiopathologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : INSERM U1048 Équipe 8; Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, 1 avenue Jean Poulhès BP 84225 – 31432, Toulouse Cedex 4.