



Activité physique adaptée et cohérence cardiaque en soins de support : leurs effets sur la variabilité de la fréquence cardiaque et la qualité de vie en post-traitement d'une hémopathie maligne

Claire Fournié

► To cite this version:

Claire Fournié. Activité physique adaptée et cohérence cardiaque en soins de support : leurs effets sur la variabilité de la fréquence cardiaque et la qualité de vie en post-traitement d'une hémopathie maligne. Médecine humaine et pathologie. Université de la Réunion, 2020. Français. NNT : 2020LARE0009 . tel-02936594

HAL Id: tel-02936594

<https://theses.hal.science/tel-02936594>

Submitted on 11 Sep 2020

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.

Université de la Réunion

Ecole Doctorale Sciences Technologie Santé

Thèse de Doctorat

En Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

**ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET COHERENCE CARDIAQUE
EN SOINS DE SUPPORT :
LEURS EFFETS SUR LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE
ET LA QUALITE DE VIE EN POST-TRAITEMENT D'UNE HEMOPATHIE MALIGNES**

Sous la direction du Pr. Georges DALLEAU et du Dr. Chantal VERKINDT

Présentée et soutenue publiquement par Claire FOURNIE

Le 25 juin 2020

Membres du jury

Pr. Georges DALLEAU, PU, Université de la Réunion	Directeur
Pr. Béatrice FERVERS, Professeure associée, Université Lyon 1, Centre Léon Bérard	Rapporteur
Dr. Laurent MOUROT, HDR, Université de Franche Comté	Rapporteur
Pr. Grégory NINOT, PU, Université de Montpellier	Président
Dr. Chantal VERKINDT, HDR, Université de la Réunion	Directrice

Cette thèse a reçu le soutien financier de la Région Réunion et de l'Union Européenne – Fonds européen de développement régional (FEDER) PO 2014-202.



La quatrième année de thèse a été financée par une aide individuelle jeunes chercheurs 2019 versée par la Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer.



*« Faites le plein d'une énergie bio-électro-magnétique, croyez en ce
que vous faites, ca presse! Soyez humanistes à la recherche d'une
beauté enveloppante, vous êtes sur la voie du parcours d'un héros.
Soyez dans l'action avec les yeux du cœur. »*

Clermont SIMARD

Journée des APA, Montpellier, 2013.

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement les membres du jury, le Professeur Béatrice Fervers, le Professeur Grégory Ninot et le Docteur Laurent Mourot de l'honneur qu'ils me font d'apporter leur jugement à mon travail. J'espère que ce travail sera à la hauteur de leurs attentes.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes directeurs de thèse, pour la confiance qu'ils m'ont accordé il y a bientôt quatre ans, quand je souhaitais alors reprendre mes études et me lancer dans l'aventure. Chantal Verkindt, pour son enthousiasme à toute épreuve et son aide à chaque étape de cette thèse. Merci de m'avoir transmis le goût de la recherche, avec tant de bienveillance. Georges Dalleau, pour m'avoir soutenue et encouragée, pour sa patience dans le parcours de publication scientifique.

Merci au Docteur Quentin Cabrera de m'avoir sollicitée et d'avoir initié ce projet, de m'avoir fait confiance pour mener ce projet au sein du service d'hématologie clinique, mais aussi et surtout pour ce précieux partage de connaissances. Merci au Docteur Patricia Zunic de nous avoir ouvert les portes du service et merci à l'ensemble de l'équipe médicale de l'intérêt unanime porté à l'APA. Merci également à l'ensemble du personnel du service, pour leur accueil et leur bienveillance.

A l'ensemble de l'équipe du laboratoire IRISSE, merci pour leur sympathie et les échanges toujours très riches et animés. Merci à Florian de m'avoir fait part de son éclairage sur le cadre théorique de la VFC et à Muriel de son aide dans le domaine des sciences humaines et sociales. Nathan, pour cette belle complicité et nos nombreux échanges toujours appréciés ; Teddy, pour sa disponibilité et son aide de tous les instants ; Nicolas Peyrot, pour ses bons conseils et ses critiques toujours constructives ; Nicolas Turpin, pour son regard toujours bienveillant et ses encouragements ; Xavier, pour m'avoir appris l'humilité dans l'enseignement ; Bruno et Laurent pour leur bonne humeur et leur soutien technique. Merci aussi à Jérémie, Angélique et Jade pour cette ambiance très studieuse mais néanmoins très sympathique au bureau des doctorants.

Je remercie également l'ensemble du personnel administratif du bâtiment S : Véro, Audrey, Mélina, Ulrike, pour leur bonne humeur, leur soutien et leurs encouragements.

Merci aussi à Nicolas Bouscaren, Christine Juhel, Samir Medjane et Victorine Lenclume du Centre d'Investigation Clinique et de la Direction de la Recherche Clinique pour leurs conseils dans la mise en place et le déroulement de l'étude APACCHE.

Merci à Damien qui a accepté de relever le défi au cours d'un excellent stage de master 2 en développant l'APA dans un contexte exigeant et d'avoir tout mis en œuvre pour que ce programme soit une réussite. Notre binôme a été une expérience extrêmement enrichissante et je t'en remercie.

Merci à Estelle qui a accepté de rejoindre l'équipe en cours de route pour rendre possible l'idée de donner la parole aux patients avec tant de vigueur. J'espère que les perspectives de cette étude seront riches et concrètes !

Merci à Agathe pour son amitié et son aide dans le traitement statistique de mes données, pour les réponses apportées à toutes mes questions, et ce malgré la distance avec Montréal. Je promets de venir te voir bientôt !

Je dois également remercier tous les patients qui ont participé à cette aventure, à l'incroyable leçon de vie qu'ils m'ont transmise au cours de cette expérience. Leur satisfaction est la plus belle des reconnaissances.

Merci aux étudiants que j'ai eu la chance de pouvoir encadrer en stage de master, Mélanie, Nicolas, Delphine, Pauline, Sarah et Alexandre. Cet investissement pédagogique a été une source de motivation très forte pendant ces travaux de thèse.

Je remercie plus largement l'ensemble des étudiants que j'ai eu en cours, pour leurs nombreuses questions qui obligent à revenir, toujours plus en détail, sur les concepts et leurs mécanismes. C'est en vous les expliquant que tout devenait plus clair. Vous m'avez aussi appris à être plus à l'écoute, plus indulgente et plus patiente dans mes enseignements.

Mes pensées vont à ma famille, si loin... tellement loin ! Mes parents, ma sœur et sa merveilleuse famille, mon frère et Léa, ma tatie Josiane et le reste de la famille. Je n'en serai pas là sans votre soutien inconditionnel. Vivement les retrouvailles !

Merci à tous mes amis bien-sûr ! Sbrrr ! Mélanie, Hugo, Justine, Nico, Victor, Damien, Marie, Pierre, Shanniti, Romain, Thomas, Morgane, et tous ceux que j'oublie. Cette aventure à la Réunion a été une belle histoire d'amitié.

Merci aussi à mes amis de plus longue date, et en particulier à la promotion Clermont Simard 2013, pour cette incroyable énergie qui me porte encore aujourd'hui ! Marion, Céline, Anaïs et les autres, au plaisir de vous revoir !

Enfin et surtout, un immense merci à Cyprien d'être à mes côtés depuis bientôt 8 ans. Merci de m'avoir fait découvrir la vie sur une île perdue dans l'océan (et c'était pas gagné !). J'ai dû troquer mes skis contre un vélo, la neige contre le sable... mais la vie est si belle à partager avec toi ! A nous la suite !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIERES	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS	17
PREAMBULE.....	19
INTRODUCTION	21
CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART.....	25
PARTIE 1 : LES HEMOPATHIES MALIGNES, SPECIFICITES PSYCHO-PHYSIOLOGIQUES ET ENJEUX	
THERAPEUTIQUES.....	27
1.1 <i>LES CANCERS</i>	27
1.1.1 Epidémiologie des cancers	27
1.1.2 Epidémiologie des hémopathies malignes	28
1.1.3 Des lésions de l'ADN.....	29
1.1.4 Rôle du microenvironnement tumoral.....	31
1.1.5 Etiologie des cancers	32
1.2 <i>LE CAS DES HEMOPATHIES MALIGNES</i>	35
1.2.1 Physiopathologie	35
1.2.2 Principaux traitements	38
1.2.3 Effets secondaires des traitements	41
1.2.4 Impact sur la qualité de vie liée à la santé.....	42
1.3 <i>ACTIVITE PHYSIQUE ET CANCER</i>	45
1.3.1 Enjeux des soins oncologiques de supports et place de l'activité physique adaptée.....	45
1.3.2 Bénéfices de l'activité physique pendant et après traitements d'un cancer.....	46
1.3.3 Recommandations pour l'activité physique en onco-hématologie	49
1.3.4 Les preuves d'efficacité en hématologie	51
PARTIE 2 : LA VFC, UN INDICATEUR DE L'ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE	55
2.1 <i>REGULATION DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE</i>	55
2.1.1 Innervation intrinsèque du cœur	55
2.1.2 Innervation extrinsèque du cœur.....	56
2.2 <i>FACTEURS DE REGULATION DE L'ACTIVITE CARDIAQUE</i>	62
2.2.1 Le contrôle central	62
2.2.2 La régulation de la pression artérielle et le baroréflexe.....	63
2.2.3 L'arythmie sinusale respiratoire	66
2.2.4 Autres facteurs influençant le rythme cardiaque	69
2.3 <i>MESURES ET ANALYSES DE LA VFC</i>	71
2.3.1 L'intervalle RR.....	71
2.3.2 Analyse temporelle	72
2.3.3 Analyse spectrale	73
2.4 <i>LA VFC, UN INDICATEUR DE BONNE SANTE</i>	76
2.4.1 VFC et maladie chronique	76

2.4.2	VFC et cancer.....	78
2.4.3	VFC et sédentarité.....	79
2.4.4	VFC et activité physique	80
PARTIE 3 : LA COHÉRENCE CARDIAQUE DANS LA REHABILITATION DU MALADE CHRONIQUE		83
3.1	<i>LA COHERENCE CARDIAQUE : CONCEPTS ET DEFINITIONS.....</i>	83
3.1.1	Un état particulier de la VFC	83
3.1.2	Fréquence de résonnance	84
3.1.3	Couplage cardio-ventilatoire	86
3.1.4	Connections cœur-cerveau	88
3.2	<i>APPLICATIONS CLINIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE</i>	93
3.2.1	Entraînement par biofeedback.....	93
3.2.2	Faisabilité chez des patients chroniques	94
3.2.3	Efficacité sur les variables psychophysiologiques	95
3.2.4	Considérations méthodologiques et perspectives pratiques	99
CHAPITRE 2 : PROBLEMATIQUE GENERALE DES TRAVAUX DE THESE.....		103
CHAPITRE 3 : TRAVAUX SCIENTIFIQUES		111
ETUDE 1 : FAISABILITE D'UN PROGRAMME D'APA EN TANT QUE SOIN DE SUPPORT CHEZ DES PATIENTS EN POST-TRAITEMENT D'UNE HEMOPATHIE MALIGNE		113
4.1	<i>INTRODUCTION</i>	114
4.2	<i>MATERIELS ET METHODE</i>	116
4.2.1	Population d'étude.....	116
4.2.2	Mesures et évaluation.....	116
4.2.3	Intervention : le programme APA.....	117
4.3	<i>RESULTATS.....</i>	120
4.3.1	Description de l'échantillon d'étude	120
4.3.2	Adhésion et faisabilité du programme APA.....	120
4.3.3	Efficacité du programme APA sur la condition physique	121
4.4	<i>DISCUSSION</i>	122
4.5	<i>CONCLUSION</i>	124
ETUDE 2 : ESSAI CONTROLE RANDOMISE APACHE EVALUANT UN PROGRAMME COMBINANT APA ET COHERENCE CARDIAQUE CHEZ DES PATIENTS EN POST-TRAITEMENT D'UNE HEMOPATHIE MALIGNE		125
5.1	<i>INTRODUCTION</i>	126
5.2	<i>MATERIELS ET METHODE</i>	129
5.2.1	Design.....	129
5.2.2	Population d'étude.....	129
5.2.3	Mesures et évaluation.....	129
5.2.4	Interventions	132
5.2.5	Collection des données et analyse statistique	133
5.3	<i>RESULTATS.....</i>	135
5.3.1	Echantillon d'étude	135
5.3.2	Adhésion et abandons.....	136

5.3.3	Effets sur la VFC.....	136
5.3.4	Effets sur la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif.....	140
5.4	<i>Discussion</i>	145
5.5	<i>CONCLUSION</i>	150
ETUDE 3 : ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ARYTHMIE SINUSALE RESPIRATOIRE LORS D'UNE FREQUENCE RESPIRATOIRE LENTE ET		
CONTROLEE		151
6.1	<i>INTRODUCTION</i>	152
6.1.1	La VFC, un indicateur de l'activité autonome.....	152
6.1.2	Effets de l'arythmie sinusale respiratoire sur la VFC.....	152
6.1.3	Interprétation du spectre de fréquence de la VFC en cohérence cardiaque.....	153
6.1.4	Objectif.....	154
6.1.5	Hypothèse	154
6.2	<i>MATERIELS ET METHODE</i>	155
6.2.1	Population d'étude.....	155
6.2.2	Protocole	155
6.2.3	Mesures.....	156
6.2.4	Collection des données et analyses statistiques	157
6.3	<i>RESULTATS</i>	158
6.3.1	Description de l'échantillon d'étude	158
6.3.2	Déroulement du protocole.....	158
6.3.3	Effets de la FR et de la position sur la VFC.....	159
6.4	<i>DISCUSSION</i>	163
6.5	<i>CONCLUSION</i>	165
ETUDE 4 : ETUDE QUALITATIVE DU PROTOCOLE APACCHE ET DE L'ÉVOLUTION DE LA SANTE PERÇUE PAR LES PATIENTS.		
7.1	<i>INTRODUCTION</i>	168
7.1.1	Reconstruction post-cancer : approche sociologique	168
7.1.2	Intérêts des méthodes mixtes en recherche clinique.....	168
7.1.3	Etude APACCHE : contexte opérationnel.....	169
7.1.4	Questions de recherche	170
7.2	<i>MATERIELS ET METHODE</i>	172
7.2.1	Population d'étude et critères d'échantillonnage	172
7.2.2	Méthodologie d'enquête	172
7.2.3	Matériels	173
7.2.4	Présentation des répondants	174
7.2.5	Déroulement des entretiens	174
7.3	<i>RESULTATS</i>	177
7.3.1	Un programme de réhabilitation en réponse aux besoins individuels des patients	177
7.3.2	La place de la cohérence cardiaque dans le programme	180
7.3.3	Les déterminants du protocole APACCHE qui favorisent l'adhésion et la modification des comportements de santé	183
7.4	<i>DISCUSSION</i>	186

7.5	CONCLUSION	189
CHAPITRE 4 : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION		191
8.1	<i>La Cohérence Cardiaque pour rétablir un équilibre physiologique</i>	193
8.1.1	Des arguments qui plaident pour une amélioration du tonus vagal... ..	193
8.1.2	... En contradiction avec l'idée d'une fréquence de résonnance unique... ..	194
8.1.3	... A l'application clinique de la CC en hématologie	195
8.2	<i>L'APA et la CC dans la réhabilitation post-cancer</i>	197
8.2.1	De la nécessité d'un programme de réhabilitation en post-traitement d'une hémopathie maligne... ..	197
8.2.2	...A l'efficacité et la complémentarité de l'APA et de la CC... ..	199
8.2.3	... Par des méthodes d'évaluation adaptées aux interventions non-médicamenteuses	200
8.3	<i>Mise en perspective des travaux de thèse</i>	201
8.3.1	Etude ancillaire « Qualitative APACCHE »	201
8.3.2	PArcours de Soin, Activité Physique Adaptée et REcupération Post-Cancer : enquête PASAPA-REPCA... ..	202
8.3.3	Etude des activités physiques ayant recours à la respiration	202
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		205
ANNEXES.....		233

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

FIGURE 1 : LE PROCESSUS DE CANCEROGENESE (SOURCE : UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE).	30
FIGURE 2 : NOMBRE DE NOUVEAUX CAS DE CANCER ATTRIBUABLES AU MODE DE VIE ET A L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE EN 2015 PARMI LES ADULTES DE 30 ANS ET PLUS (INCA 2019).	33
FIGURE 3 : HEMATOPOÏESE ET DEVELOPPEMENT DES CELLULES SANGUINES SELON LA LIGNEE CELLULAIRE LYMPHOÏDE ET LA LIGNEE CELLULAIRE MYELOÏDE.	35
FIGURE 4 : LES CELLULES CANCEREUSES IMPLIQUEES DANS LE DEVELOPPEMENT DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES ET MYELOPROLIFERATIFS (A) ; DES LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES (B) ; DES LYMPHOMES ET DES LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES (C) ; ET DES MYELOMES (D).	38
FIGURE 5 : LES ETAPES D'UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUE.....	40
FIGURE 6 : EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE DE PATIENTS TRAITES PAR GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES.	43
FIGURE 7 : CERCLE VICIEUX DU DECONDITIONNEMENT PHYSIQUE DECRIT PAR PREFAUT ET NINOT (2009).	45
FIGURE 8 : ENSEMBLE DES BENEFICES DE L'ACTIVITE PHYSIQUE POUR LA POPULATION GENERALE (SAUBADE ET AL. 2015).	47
FIGURE 9 : MODALITES DE MISE EN ŒUVRE DE LA PRATIQUE D'ACTIVITE PHYSIQUE (INCA 2017).	50
FIGURE 10 : LA CONDUCTION DU MESSAGE NERVEUX LORS D'UNE REVOLUTION CARDIAQUE ET LE COUPLAGE EXCITATION- CONTRACTION.....	56
FIGURE 11 : INNERVATION AUTONOME DU CŒUR. SA NODE: NŒUD SINUSAL; AV NODE: NŒUD AURICULO-VENTRICULAIRE (MARIEB AND LAURENDEAU 2005).	57
FIGURE 12 : NEUROTRANSMETTEURS ET RECEPTEURS SPECIFIQUES DE L'ACTIVITE SYMPATHIQUE ET PARASYMPATHIQUE.....	59
FIGURE 13 : EFFETS CHRONOTROPES INDUIT PAR UNE STIMULATION PARASYMPATHIQUE (B) ET UNE STIMULATION SYMPATHIQUE (C) SUR LE RYTHME SINUSAL (A).	61
FIGURE 14 : CONTROLE CENTRAL DE L'ACTIVITE CARDIAQUE (FATISSON, OSWALD, AND LALONDE 2016).....	62
FIGURE 15 : MISE EN JEU DU BAROREFLEXE DANS LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE. LES BARORECEPTEURS ETIRES PRODUISENT UNE BRADYCARDIE ET UNE VASODILATATION PAR ACTIVATION DU SNP ET INHIBITION DU SNS (EN NOIR) ; INVERSEMENT, LE RELACHEMENT DES BARORECEPTEURS PRODUIT UNE TACHYCARDIE ET UNE VASOCONSTRICTION PAR ACTIVATION DU SNS ET INHIBITION DU SNP (EN ORANGE).	64
FIGURE 16 : ORTHOSTATISME ET ACTIVATION DU BAROREFLEXE LORS DU PASSAGE A LA POSITION DEBOUT. ON OBSERVE UNE ELEVATION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE (FC) ET UNE REGULATION PLUS IMPORTANTE DE LA PRESSION ARTERIELLE (PA).	65
FIGURE 17 : L'ARYTHMIE SINUSALE RESPIRATOIRE, SYNCHRONISATION ENTRE LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET LA RESPIRATION. L'INTERVALLE RR DIMINUE A L'INSPIRATION TRADUISANT UNE ACCELERATION DU RYTHME CARDIAQUE (TRAIS PLEINS) ET AUGMENTE A L'EXPIRATION TRADUISANT UNE DIMINUTION DU RYTHME CARDIAQUE (TRAIS POINTILLES) (FONSECA ET AL. 2013).....	67
FIGURE 18 : LES DIFFERENTS FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA VFC (FATISSON, OSWALD, AND LALONDE 2016). HRV: HEART RATE VARIABILITY; EMF: ELECTROMAGNETIC FIELDS; HHA: HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEAL-ADRENAL AXIS; RSA: RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA; CVDs: CARDIOVASCULAR DISEASES; HIGH BP: HIGH BLOOD PRESSURE; CNS: CENTRAL NERVOUS SYSTEM.	70

FIGURE 19 : REPRESENTATION DES INTERVALLES RR A PARTIR D'UN ECG. LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE EST CARACTERISEE PAR LA VARIATION DE L'INTERVALLE RR AU COURS DU TEMPS.	71
FIGURE 20 : DECOMPOSITION DU SIGNAL EN SES DIFFERENTES OSCILLATIONS ET ANALYSE SPECTRALE (SHAFFER, MCCRATY, AND ZERR 2014).	74
FIGURE 21 : MODELE INTEGRATIF DE L'ACTIVITE VAGALE COMME PROTECTEUR DANS LE RISQUE PRONOSTIC DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES, DU CANCER ET LE LA MALADIE D'ALZHEIMER (MARIJKE DE COUCK, MRAVEC, AND GIDRON 2012).	77
FIGURE 22 : LA COHERENCE CARDIAQUE EST UN ETAT PARTICULIER DE LA VFC. L'ETAT DE COHERENCE CARDIAQUE EST OBTENU LORSQUE LE BAROREFLEXE ET L'ASR SE SYNCHRONISENT, INDUISANT LE PASSAGE D'UNE VARIABILITE CARDIAQUE CHAOTIQUE (A GAUCHE DES POINTILLES) A UNE OSCILLATION SINUSOÏDALE DE GRANDE AMPLITUDE POUR UNE FREQUENCE DE L'ORDRE DE 0.1Hz (A DROITE DES POINTILLES) (MCCRATY AND CHILDRE 2010).	83
FIGURE 23 : CALCUL DU RATIO DE COHERENCE (MCCRATY AND CHILDRE 2010).	84
FIGURE 24 : IDENTIFICATION DE LA FREQUENCE DE RESONNANCE RESPIRATOIRE INDIVIDUELLE. EXEMPLE CHEZ UN SUJET D'APRES VASCHILLO ET LEHRER (2006). 1. VOLUME RESPIRATOIRE ; 2. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ; 3. SPECTRE FREQUENTIEL. DANS CET EXEMPLE, SEULE LA RESPIRATION A 5.5 CYCLES/MIN PRODUIT UN PIC FREQUENTIEL MARQUE PROCHE DE 0.1 Hz CE QUI CORRESPOND A LA FREQUENCE DE RESONNANCE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.	85
FIGURE 25 : LE SYSTEME DE L'ENGAGEMENT SOCIAL DE PORGES (PORGES, 2007).	89
FIGURE 26 : MODELE DE L'INTEGRATION NEURO-VISCERALE. CE MODELE INTEGRE LES PRINCIPALES STRUCTURES CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LA REGULATION DE L'ACTIVITE AUTONOME (A GAUCHE) ET LES PRINCIPALES STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LA PRODUCTION DE REPONSES AUTONOMES ET COMPORTEMENTALES TENANT COMPTE DES EMOTIONS (A DROITE) (BENARROCH 1993).	90
FIGURE 27 : MODELE PSYCHOPHYSIOLOGIQUE : INTEGRATION DES AFFERENCES VAGALES CARDIAQUES PAR LE SNC (MCCRATY AND CHILDRE 2010; MCCRATY AND ZAYAS 2014).	91
FIGURE 28 : PRISMA FLOW DIAGRAM.	94
FIGURE 29 : PRINCIPAUX CONSTATS. PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS TRAITES POUR UNE HEMOPATHIE MALIGNANT ET INTERET D'UN PROGRAMME DE REHABILITATION EN ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE (APA) ET COHERENCE CARDIAQUE (CC) EN POST-TRAITEMENT DANS L'OPTIMISATION D'UN RETOUR A UNE VIE ACTIVE ET AUTONOME. VFC : VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE.	109
FIGURE 34 : PROTOCOLE DE MARCHE DU PROGRAMME APA. BLANC : REPOS ; GRIS CLAIR : VITESSE NORMALE (~4-5 SUR L'ECHELLE DE BORG MODIFIEE) ; GRIS FONCE : VITESSE RAPIDE (~7-8 SUR L'ECHELLE DE BORG MODIFIEE).	119
FIGURE 35 : EVOLUTION DES PARAMETRES DE LA CONDITION PHYSIQUE MESURES AVANT ET APRES UN PROGRAMME D'APA DE 12 SEMAINES. MOYENNES ET INTERQUARTILES.	122
FIGURE 36 : EXEMPLES D'EXERCICES DE BIOFEEDBACK REALISES DANS LE CADRE DES SEANCES DE COHERENCE CARDIAQUE. EN HAUT : UN MODULE PERMETTANT DE VISUALISER LE BIOFEEDBACK DE LA VFC. EN BAS : UN EXERCICE INTERACTIF. A GAUCHE : DEUX EXEMPLES POUR LESQUELS LES SUJETS ONT UN POURCENTAGE DE COHERENCE CARDIAQUE MOYEN. A DROITE : DEUX EXEMPLES POUR LESQUELS LES SUJETS ONT UN POURCENTAGE ELEVE DE COHERENCE CARDIAQUE.	133
FIGURE 37 : EVOLUTION DES VARIABLES TEMPORELLES DE LA VFC POUR LE GROUPE APACC (EN BLEU) VERSUS APA (EN ROUGE). DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION (T1), A LA MOITIE (T2), A LA FIN DE L'INTERVENTION (T3) ET TROIS MOIS PLUS TARD (T4). MOYENNES $\pm$ ECART-TYPES.	136

FIGURE 38 : EVOLUTION DES VARIABLES FREQUENTIELLES DE LA VFC POUR LE GROUPE APACC (EN BLEU) VERSUS APA (EN ROUGE). DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION (T1), A LA MOITIE (T2), A LA FIN DE L'INTERVENTION (T3) ET TROIS MOIS PLUS TARD (T4). MOYENNES $\pm$ ECART-TYPES.	138
FIGURE 39 : EVOLUTION DES SCORES RESUMES PHYSIQUE ET PSYCHIQUE EVALUES AVEC LE SF-36 POUR LE GROUPE APACC (EN BLEU) VERSUS APA (EN ROUGE). DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION (T1), A LA MOITIE (T2), A LA FIN DE L'INTERVENTION (T3) ET TROIS MOIS PLUS TARD (T4). MOYENNES $\pm$ ECART-TYPES.	140
FIGURE 40 : EVOLUTION DES SCORES DE FATIGUE EVALUES AVEC LE MFI-20 POUR LE GROUPE APACC (EN BLEU) VERSUS APA (EN ROUGE). DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION (T1), A LA MOITIE (T2), A LA FIN DE L'INTERVENTION (T3) ET TROIS MOIS PLUS TARD (T4). MOYENNES $\pm$ ECART-TYPES.	142
FIGURE 41 : EVOLUTION DES SCORES D'ANXIETE ET DE DEPRESSION EVALUES AVEC LE HADS POUR LE GROUPE APACC (EN BLEU) VERSUS APA (EN ROUGE). DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION (T1), A LA MOITIE (T2), A LA FIN DE L'INTERVENTION (T3) ET TROIS MOIS PLUS TARD (T4). MOYENNES $\pm$ ECART-TYPES.	142
FIGURE 30 : DEROULEMENT DU PROTOCOLE. RS : RESPIRATION SPONTANEE. FR 1 A 6 : FR RANDOMISEES COMPRISES ENTRE 4.5 ET 7 CYCLES/MIN.	155
FIGURE 31 : CONTROLE VOLONTAIRE DE LA RESPIRATION A DES FREQUENCES IMPOSEES DONT LE RYTHME ETAIT SCHEMATISE ET VISIBLE SUR UN ECRAN. L'ECRAN ETAIT VERTICAL OU HORIZONTAL SELON LA POSITION POUR QUE LE SUJET PUISSE SUIVRE LE RYTHME IMPOSE SANS DIFFICULTE.	156
FIGURE 32 : EVOLUTION DES INDICATEURS DE LA VFC SELON LA POSITION (AL : ALLONGEE ; AS : ASSISE) ET LA FREQUENCE RESPIRATOIRE (RS : RESPIRATION SPONTANEE ; FR IMPOSEES COMPRISES ENTRE 7 ET 4.5 CYCLES/MIN). MOYENNES $\pm$ ERREURS STANDARD.	160
FIGURE 33 : SPECTRES DE FREQUENCES OBTENU CHEZ UN SUJET EN POSITION ALLONGEE ET ASSISE EN RESPIRATION SPONTANEE (RS) ET POUR LES FREQUENCES RESPIRATOIRES (FR) CONTROLEES ENTRE 4.5 ET 7 CYCLES/MIN. LA DENSITE SPECTRALE (PSD) EST EXPRIMEE EN MS^2/HZ	162

Tableaux

TABEAU 1 : PRINCIPAUX RESULTATS DE L'EFFICACITE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE EN HEMATOLOGIE.....	54
TABEAU 2 : PRINCIPAUX INDICES TEMPORELS DE LA VFC.	72
TABEAU 3 : INDICES FREQUENTIELS DE LA VFC.....	75
TABEAU 6 : CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON DE L'ETUDE DE FAISABILITE.....	120
TABEAU 7 : MESURES EFFECTUEES AVANT ET APRES LE PROGRAMME APA.	122
TABEAU 8 : DEROULEMENT DE L'ETUDE, DES INTERVENTIONS ET DES EVALUATIONS (SPIRIT GUIDELINES).	131
TABEAU 9 : CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON DE L'ETUDE APACCHE.	135
TABEAU 10 : EVOLUTION DES INDICATEURS DE VFC ENTRE LE DEBUT ET LA FIN DE L'INTERVENTION ET ENTRE LA FIN DES INTERVENTIONS ET LE SUIVI POST-INTERVENTIONNEL DE L'ETUDE APACCHE.....	139
TABEAU 11 : EVOLUTION DE LA QUALITE DE VIE ENTRE LE DEBUT ET LA FIN DE L'INTERVENTION ET ENTRE LA FIN DES INTERVENTIONS ET LE SUIVI POST-INTERVENTIONNEL DE L'ETUDE APACCHE.	143
TABEAU 12 : EVOLUTION DE LA FATIGUE ENTRE LE DEBUT ET LA FIN DE L'INTERVENTION ET ENTRE LA FIN DES INTERVENTIONS ET LE SUIVI POST-INTERVENTIONNEL DE L'ETUDE APACCHE.	144
TABEAU 13 : EVOLUTION DE L'ETAT ANXIODEPRESSIF ENTRE LE DEBUT ET LA FIN DE L'INTERVENTION ET ENTRE LA FIN DES INTERVENTIONS ET LE SUIVI POST-INTERVENTIONNEL DE L'ETUDE APACCHE.....	144
TABEAU 4 : FREQUENCES RESPIRATOIRES CALCULEES SELON LA FREQUENCE RESPIRATOIRE IMPOSEE.	158
TABEAU 5 : EFFETS DE LA POSITION ET DE LA FREQUENCE RESPIRATOIRE SUR LES INDICATEURS DE LA VFC.	161
TABEAU 14 : CARACTERISTIQUES DES SUJETS INCLUS DANS L'ETUDE QUALITATIVE.	176

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSM : American College of Sports Medicine
AP : Activité Physique
APA : Activité Physique Adaptée
APACCHE : Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEmatologic patients
ASR : Arythmie Sinusale Respiratoire
BF : Basses Fréquences
CC : Cohérence Cardiaque
CIC : Centre d'Investigation Clinique
CPP : Comité de Protection des Personnes
EAPA : Enseignant en Activité Physique Adaptée
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FC : Fréquence Cardiaque
FR : Fréquence Respiratoire
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
HF : Hautes Fréquences
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCa : Institut National du Cancer
INM : Intervention Non-Médicamenteuse
MFI : Multidimensional Fatigue Inventory
NTS : Noyau du Tractus Solitaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORS-OI : Observatoire Régional de la Santé de l'Océan Indien
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
QLQ-C30 : Quality of Life Core Questionnaire
SF-36 : Medical Outcomes Study 36 items Short-Form Health Survey
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Parasympathique
SNS : Système Nerveux Sympathique
SPIRIT : Standard Protocol Items and Recommendations for Interventional Trials
TBF : Très Basses Fréquences
UBF : Ultra Basses Fréquences
VFC : Variabilité de la Fréquence Cardiaque

PREAMBULE

Le projet à l'origine des travaux de recherche entrepris au cours de cette thèse est à l'initiative des médecins hématologues du service d'hématologie clinique du CHU Sud Réunion qui souhaitaient alors développer un soin de support en Activité Physique Adaptée (APA) pour leurs patients. L'idée était de les accompagner dans leur retour à une vie active et autonome, dans l'objectif d'améliorer leur qualité de vie et leur réintégration socio-professionnelle après le temps long et difficile des traitements. La littérature scientifique à ce sujet n'apportant pas toutes les réponses dans la mise en œuvre d'un programme de réhabilitation réellement efficace sur l'ensemble des dimensions de la qualité de vie, la perspective d'une « recherche-action » a très vite été envisagée dans l'objectif de mieux répondre aux besoins spécifiques de ces patients. Le projet de recherche s'est ensuite étoffé, jalonné par des questionnements scientifiques à la croisée des thématiques de recherches en interventions non-médicamenteuses et cancer, en activité physique adaptée et cohérence cardiaque, en neurophysiologie et variabilité de la fréquence cardiaque.

Le développement croissant de l'APA dans les services d'oncologie et l'enjeu de santé publique qu'il représente nécessitent de connaître les déterminants d'une intervention réellement efficace. Même si de nombreux travaux ont permis d'identifier des seuils d'intensité et des volumes de pratique pour les patients atteints de cancer, des spécificités liées à l'hématologie doivent encore être explorées. La diversité des interventions non-médicamenteuses offrent autant de possibilités de combinaisons et d'associations pour créer des programmes de réhabilitation complets, en réponse aux besoins des patients identifiés. Nous nous devons pour cela d'évaluer l'efficacité de ces pratiques pour développer l'offre en soins de support, avant de pouvoir les déployer dans les établissements de santé et les services de soin. Dans un contexte où le sport sur ordonnance est en pleine expansion avec le récent décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée, nous devons anticiper les exigences que nécessitera la mise en œuvre de nouveaux dispositifs d'accompagnement.

Au cours de cette thèse et en tant que coordinatrice de l'étude APACCHE, j'ai activement participé à la construction du projet APACCHE, du contenu des interventions à la rédaction du CPP, ainsi que des autres projets de recherche conduits en parallèle, qui ont nécessité l'utilisation de méthodologies de recherche variées ; l'exploration d'un cadre théorique en plein essor autour de la variabilité de la fréquence cardiaque en tant que fenêtre d'observation du système nerveux autonome ; et l'étude des applications cliniques d'une intervention non-médicamenteuse récente : l'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback de la variabilité de la fréquence cardiaque.

INTRODUCTION

Les patients en post-traitement d'une hémopathie maligne

Les hémopathies malignes rassemblent de nombreuses formes de cancers qui touchent les cellules des tissus lymphoïdes et myéloïdes, impliquées dans la synthèse des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) (Arber et al. 2016). Dans son dernier rapport publié en 2019, l'Observatoire Régional de la Santé de l'Océan Indien (ORS-OI) estime que les cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétiques comptent parmi les 4 cancers les plus meurtriers et parmi les principaux cancers pris en charge dans les établissements de soins à la Réunion, avec les cancers du sein et de la prostate, et les cancers digestifs (Bardot and Chirpaz 2019). L'augmentation de la prévalence des cancers et de leurs taux de mortalité nous amènent à considérer de nouvelles stratégies de prise en charge et d'accompagnement des patients (INCa 2019).

En hématologie, l'agressivité des traitements et en particulier la chimiothérapie, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont responsables de limitations physiques, psychologiques, émotionnelles et cognitives dont certaines perdurent après la fin des traitements (Bottomley 2002). Les répercussions sont importantes et génèrent une altération majeure de la qualité de vie, autant qu'une fatigue chronique et des difficultés de réadaptation sociales et professionnelles jusqu'à un an après la fin des traitements et au-delà (Grulke, Albani, and Bailer 2012; Wu and Harden 2015).

Le Plan Cancer 2014 – 2019 précise dans son objectif n°7 l'intérêt de développer l'accès aux soins de supports pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer (Plan cancer 2014-2019 2014). Les soins de support comprennent le traitement de la douleur et des problèmes diététiques, le soutien psychologique, mais aussi le suivi social pendant la maladie et les soins palliatifs. Ils sont reconnus comme partie intégrante de ce qui est attendu d'une prise en charge de qualité par les établissements de soins.

Les indicateurs d'une récupération post-cancer

La qualité de vie liée à la santé est un modèle multidimensionnel qui se définit par ses composantes physiques, psychologiques et sociales et rassemble de nombreux concepts, tous liés la perception que le patient a lui-même de son statut de santé (Leplège 1997). La façon dont les patients perçoivent eux-mêmes leur état de santé est déterminante dans leur investissement dans le soin, dans leur observance aux traitements, et *in fine* sur l'impact que ceux-ci auront sur leur état de santé, en particulier en onco-hématologie (Conroy 2006; Leplège 1996). Qu'il s'agisse du statut de santé ou de bien-être, la mesure de la qualité de vie a pour ambition de quantifier l'impact de la maladie ou d'une intervention de santé

sur le quotidien des malades, de leur point de vue. L'évaluation de la santé perçue peut être calculée à partir de méthodes de recherches quantitatives, basées sur des questionnaires standardisés (Aaronson et al. 1993), ou bien estimée à partir de méthodes qualitatives, en ayant recours à l'entretien sociologique (Kohn and Christiaens 2014).

Nous proposons d'objectiver la récupération post-cancer par un indicateur physiologique : la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC), qui permet d'indexer la régulation du Système Nerveux Autonome (SNA) sur le cœur (Malik 1996a). Nous savons en effet qu'un niveau élevé de VFC représente une bonne réactivité cardiovasculaire alors qu'un niveau faible de VFC est reconnu comme un indicateur de morbi-mortalité toutes causes confondues (Dekker et al. 2000; Tsuji et al. 1994). Dans le cas d'un cancer, l'organisme est en état de vigilance permanent, induisant une altération de la fonction autonome qui se traduit par une augmentation du tonus sympathique et une diminution de la VFC et du tonus vagal (De Couck and Gidron 2013). De plus, il a été montré que la survie des patients atteints de cancer était significativement plus longue pour les patients qui avaient des niveaux élevés de VFC contrairement aux patients dont les niveaux de VFC étaient faibles (Kloter et al. 2018; Zhou et al. 2016). Il paraît donc intéressant d'explorer les différents paramètres de la VFC chez les patients en post-traitement d'un cancer afin d'évaluer leur progression vers un équilibre sympatho-vagal et une meilleure régulation autonome cardiaque, déterminants dans l'équilibre physiologique et psychologique.

Enjeux des interventions non-médicamenteuses en milieu clinique

L'émergence des médecines complémentaires et alternatives, en opposition à la médecine dite « conventionnelle », a impliqué de porter un nouveau regard sur les parcours de soins et la mise au point de nouvelles approches (Oude Engberink et al. 2018). Le développement des interventions non-médicamenteuses (INM) dans les parcours de soins des patients atteints de cancer intervient dans un contexte de mutation de notre système de santé, basé sur l'émergence de deux paradigmes : celui du « *cure* », dans le sens de soigner dans un but de guérison, centré sur la maladie et le traitement médicamenteux ; vers le « *care/prevent* », dans le sens d'accompagner dans l'objectif d'une meilleure gestion/maîtrise plus globale de sa santé (Oude Engberink et al. 2018). Les objectifs des INM sont multiples mais ils visent tous à résoudre un problème de santé, par l'amélioration de la qualité de vie, la prévention de l'apparition de maladies, la gestion de la symptomatologie, l'optimisation d'un traitement conventionnel, l'augmentation de la durée de vie ou bien la guérison d'une maladie (Ninot et al. 2018). La communauté scientifique, devant l'émergence de ces pratiques, soulève le caractère urgent de mieux décrire le contenu de ces pratiques et d'établir leurs preuves d'efficacité afin de les intégrer dans les parcours de soins, en garantissant transparence et sécurité aux patients (Académie Nationale de Médecine 2013).

La Haute Autorité de Santé distingue parmi les thérapeutiques non-médicamenteuses les « *règles hygiéno-diététiques* » qui rassemblent les régimes et les compléments alimentaires ; les « *traitements psychologiques* » qui comprennent l'éducation thérapeutique du patient et les psychothérapies ; et enfin les « *thérapeutiques physiques* », qui regroupent d'une part les gestes thérapeutiques apposés sur le corps (kinésithérapie, acupuncture, ...) et d'autre part les programmes d'activités physiques individuelles ou collectives (Haute Autorité de Santé 2011). La plateforme universitaire Collaborative d'Évaluation des programmes de Prévention et de Soins de support (CEPS) a proposé de définir les INM comme « *une intervention non invasive et non pharmacologique sur la santé humaine fondée sur la science. Elle vise à prévenir, soigner ou guérir un problème de santé. Elle se matérialise sous la forme d'un produit, d'une méthode, d'un programme ou d'un service dont le contenu doit être connu de l'utilisateur. Elle est reliée à des mécanismes biologiques et/ou des processus psychologiques identifiés. Elle fait l'objet d'études d'efficacité. Elle a un impact observable sur des indicateurs de santé, de qualité de vie, comportementaux et socio-économiques. Sa mise en œuvre nécessite des compétences relationnelles, communicationnelles et éthiques* » (Ninot et al. 2018).

Rôle de l'activité physique en post-traitement d'une hémopathie maligne

L'Activité Physique Adaptée (APA) se définit par « *l'ensemble des activités physiques et sportives à des fins de prévention secondaire ou tertiaire, de réhabilitation, de post-réhabilitation, de rééducation, d'éducation ou d'insertion sociale auprès de personnes en situation de handicap et/ou vieillissantes* » (Ninot and Partyka 2007). L'APA ne consiste pas seulement à adapter une activité physique en termes d'accessibilité et de réglementation, mais aussi et surtout à construire un projet. Le projet en APA doit alors prendre en compte les spécificités liées à la maladie : le stade, les traitements et les éventuelles contre-indications ; mais aussi des capacités et attentes de la personne : ses ressources mobilisables et ses dispositions psychologiques et sociales. Les programmes d'APA chez les patients atteints d'hémopathie maligne ont montré leur efficacité sur la qualité de vie et en particulier sur les dimensions relatives à l'état physique et la fatigue, mais leurs effets restent peu concluants sur les dimensions relatives à l'état psycho-émotionnel (Bergenthal et al. 2014; Mishra et al. 2012). Il semble donc qu'un programme d'activité physique seul ne participe pas suffisamment à l'amélioration des différentes dimensions de la qualité de vie.

Intérêt de la cohérence cardiaque en post-traitement d'une hémopathie maligne

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la cohérence cardiaque qui est un état particulier de la VFC. Lorsque la respiration ralentit à une fréquence régulière de 6 cycles/min, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire entrent en résonance, ce qui se manifeste par une synchronisation des oscillations de la VFC induites par le baroréflexe et l'arythmie sinusale respiratoire (Vaschillo et al. 2002). L'entraînement à la cohérence cardiaque a pour objectif d'améliorer la réactivité

de la régulation autonome sur le cœur, en augmentant la VFC et en stimulant le tonus vagal (Lehrer and Gevirtz 2014). L'entraînement à la cohérence cardiaque a déjà montré son efficacité sur l'état psychologique et émotionnel et le fonctionnement physiologique autonome en général chez des patients malades chroniques (Gevirtz 2013; Goessl, Curtiss, and Hofmann 2017; Wheat and Larkin 2010). La cohérence cardiaque pourrait alors être une intervention complémentaire de l'APA et un moyen d'optimiser les effets sur la récupération d'un équilibre physiologique et psychologique.

Plan du manuscrit

Le premier chapitre de cette thèse est consacré au cadre théorique dans lequel s'inscrivent nos travaux de recherche. Ce chapitre précise d'abord le cadre conceptuel relatif au cancer et aux bénéfices et limites de l'activité physique, en particulier dans le cas des hémopathies malignes. Ensuite, nous décrivons les caractéristiques de la VFC et ses mécanismes de régulation, qui permettent de comprendre pourquoi la VFC peut être utilisée comme un indicateur d'un équilibre physiologique et psychologique. Enfin, nous présentons les caractéristiques de la cohérence cardiaque, en décrivant dans un premier temps les mécanismes physiologiques mis en jeu et dans un second temps les applications cliniques déjà évaluées dans la réhabilitation du malade chronique.

Le second chapitre propose d'établir une synthèse des principaux constats relevés dans le cadre théorique qui ont conduit à la problématique générale que nous avons exploré dans ce projet de thèse.

Le troisième chapitre inclue les quatre études scientifiques que nous avons pu mettre en œuvre : (i) une première étude évaluant la faisabilité d'un programme d'APA chez des patients adultes en post-traitement d'une hémopathie maligne ; (ii) une deuxième étude présentant les résultats préliminaires d'un essai contrôlé randomisé évaluant une intervention combinant APA et cohérence cardiaque (étude APACCHE) ; (iii) une troisième étude expérimentale impliquant des sujets sains permettant d'observer les effets de la respiration sur le spectre de fréquences de la VFC ; et enfin (iv) une quatrième étude orientée sur l'évaluation qualitative des interventions proposées dans le cadre de l'étude APACCHE.

Le quatrième chapitre présente une discussion générale des résultats obtenus dans chacune des études. Au-delà d'une synthèse des résultats, nous développons les liens entre les différentes études présentées et l'intérêt de nos résultats en recherche fondamentale et clinique. Une mise en perspective des travaux de recherche est aussi développée, dont certains projets sont déjà très concrets.

CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART

Valorisation scientifique

L'étude du cadre théorique a donné lieu à une publication dans un journal à comité de lecture en cours de soumission (ANNEXE 4, p.261).

Fournié C, Chouchou F, Dalleau G, Caderby T, Cabrera Q, Verkindt C. (*soumis*) Heart rate variability biofeedback in chronic disease management: a systematic review. In: *Psychophysiology*.

PARTIE 1 : LES HEMOPATHIES MALIGNES, SPECIFICITES PSYCHO-PHYSIOLOGIQUES ET ENJEUX THERAPEUTIQUES

1.1 LES CANCERS

1.1.1 Epidémiologie des cancers

Le cancer désigne « un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer » (Organisation mondiale de la santé 2010). Cette maladie constitue la deuxième cause de décès dans le monde et on estime à quelques 1160 milliards de dollars (US\$) le coût annuel total de la maladie (Stewart and Wild 2014). Dans le monde, l'Organisation Mondiale de la Santé estime à 18,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 9,6 millions de décès en 2018 (Ferlay et al. 2015). Un homme sur 5 et 1 femme sur 6 développera un cancer au cours de sa vie, et 1 homme sur 8 et 1 femme sur 11 mourra de son cancer. L'Europe compte 23,4% des cas de cancer et 20,3% des décès liés au cancer dans le monde. Le Taux Standardisé sur la population Mondiale (TSM) estimé en France en 2012 est plus élevé que le celui estimé en Europe et dans l'Union Européenne pour les deux sexes (INCa 2019).

D'après un récent rapport de Santé Publique France en 2019, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de cancers toutes localisations cancéreuses confondues est estimé à 382 000 en 2018, soit 204 600 chez les hommes et 177 400 chez les femmes. L'analyse des TSM indiquent 330,2 cas pour 100 000 personnes chez les hommes et 274,0 chez les femmes. On estime à 157 400 le nombre de décès liés au cancer, dont 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme. Chez les hommes, les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, puis le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez les femmes, nous trouvons le cancer du sein d'abord, suivi par le cancer colorectal et le cancer du poumon. En France, le cancer représente la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme (INCa 2019). Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier chez les hommes, devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Chez les femmes, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer, suivit par le cancer du poumon et le cancer colorectal (Defossez et al. 2019).

Entre 1990 et 2018, le nombre de cas de cancer a augmenté de 65% chez les hommes et de 93% chez les femmes (Defossez et al. 2019). Cette augmentation s'explique notamment par l'accroissement de la population et de son vieillissement, mais aussi l'amélioration du dépistage. L'augmentation du nombre de décès par cancer s'explique principalement par l'augmentation du nombre de cas, alors que la part attribuable au cancer lui-même est en recul de -54% chez l'homme et -25% chez la femme. Sur la période de 2010 à 2018, l'incidence et la mortalité du cancer diminuent respectivement de -1,4% et -2,0% par an en moyenne chez les hommes ; contre une augmentation de l'incidence de +0,7% et une diminution de la mortalité de 0,7% chez les femmes (INCa 2019). Cette différence chez la femme s'explique principalement par une recrudescence du cancer du poumon depuis 2010 (+5,3% par an). Les modifications du dépistage du cancer de la prostate en 2005 expliquent l'inversion de la tendance du taux d'incidence à cette période (Defossez et al. 2019). L'âge médian au diagnostic de toutes les néoplasies est de 67 ans chez les hommes et de 68 ans pour les femmes ; 60% des cancers du sein, 44% des cancers du côlon et 47% des cancers du rectum sont diagnostiqués à un stade précoce en France ; mais 10% des cancers du sein et 1/3 des cancers du côlon et du rectum le sont à un stade avancé (Bouvier et al. 2018).

1.1.2 Epidémiologie des hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont des cancers des cellules myéloïdes ou lymphoïdes de la moelle osseuse et du système lymphatique (Sant et al. 2010). Elles rassemblent de nombreuses formes de cancers identifiées selon la classification de l'OMS de 2008 (Campo et al. 2011) et ses critères révisés en 2016 (Arber et al. 2016). En Europe, on estimait à 230 000 nouveaux cas d'hémopathies malignes en 2005 et ces tumeurs comptaient pour 7% des décès liés au cancer la même année (Rodriguez-Abreu, Bordoni, and Zucca 2007). En France métropolitaine, on estime à 45 000 le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes, dont 25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme, comptant pour 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer (Defossez et al. 2019). Le pronostic de ces cancers dépend en partie de la vitesse de progression de la maladie pouvant aller de certaines formes indolentes de cancers lymphoïdes à progression lente, à des leucémies aiguës qui progressent très rapidement.

Les cancers hématologiques représentent ainsi près de 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer et font partie des cancers de pronostic intermédiaire, la survie étant fortement contrastée selon la localisation hématologique considérée (Defossez et al. 2019). Le pronostic dépend notamment de la vitesse de progression de la maladie, de certaines formes indolentes à progression lente à des formes plus aiguës qui progressent très rapidement. L'observation de la survie nette standardisée à 5 ans selon les périodes de diagnostics nous montre des évolutions très variables des chances de survie selon les formes d'hémopathies, depuis les années 1990 (Monnereau et al. 2016). Alors que 45% des cas incidents d'hémopathies malignes ont une survie à 5 ans supérieure ou égale à 75%, dont font partie

les leucémies myéloïdes chroniques et les lymphomes de Hodgkin par exemple ; 10% d'hémopathies malignes et ont une survie à 5 ans inférieure à 33 %, ce qui est le cas des leucémies aiguës myéloïdes par exemple.

Plus de la moitié des cas d'hémopathies malignes surviennent après 60 ans, et 2/3 d'entre elles sont des hémopathies lymphoïdes. Les six hémopathies malignes les plus fréquentes sont le myélome multiple, le lymphome diffus à grandes cellules B, les syndromes myélodysplasiques, la leucémie lymphoïde chronique (et le lymphome lymphocytaire) et la leucémie aiguë myéloblastique. A elles cinq, elles représentent près de 53% de la totalité des nouveaux cas d'hémopathies malignes en 2018. L'examen de la variation annuelle moyenne et du taux d'incidence montre une augmentation de la prévalence depuis les années 1970 pour les deux sexes du lymphome de Hodgkin, des leucémies aiguës myéloïdes, du lymphome folliculaire, du lymphome diffus à grande cellules B et du myélome multiple. On considère que 30 à 60% de cette augmentation est liée directement à l'augmentation de la population et à son vieillissement ainsi qu'au recensement épidémiologique plus efficace. Au contraire, les taux d'incidence diminuent pour le lymphome lymphoplasmocytaire, la leucémie myéloïde chronique chez l'homme, le lymphome lymphocytaire et les syndromes myélodysplasiques chez la femme.

A la Réunion, on observe en moyenne près de 990 décès par an pour cause de tumeurs entre 2009 et 2011, dont 612 hommes et 378 femmes (Bardot, Rachou, and Stojcic 2015). En 2011, l'Observatoire Régional de la Santé de l'Océan Indien (ORSOI) recense à la Réunion 229 cas de tumeurs des tissus lymphatiques et hématopoïétiques contre 331 cas de cancer du sein et 267 cas de cancer du côlon et du rectum. Les hémopathies malignes font donc parties des cancers les plus répandus à la Réunion avec des taux d'incidence standardisés pour 100 000 habitants de 19 pour les femmes et de 27,1 pour les hommes (Bardot et al. 2015). Entre 2013 et 2015, les hémopathies malignes représentent 7,1% des cancers les plus fréquents parmi les causes de décès par cancer à la Réunion pour les hommes et 8.5% pour les femmes (Bardot and Chirpaz 2019). Les taux standardisés de mortalité des hémopathies malignes sont passés de 10,3 entre 2007 et 2009 à 12,9 entre 2009 et 2011, ce qui révèle une augmentation des taux de décès pour ce type de cancer et donc la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patients et d'améliorer leur prise en charge et leur accompagnement.

1.1.3 Des lésions de l'ADN

Le cancer peut toucher toutes les cellules de l'organisme et concerne donc l'ensemble des tissus et des organes. Il se caractérise par l'envahissement progressif d'un organe ou d'un tissu puis de l'organisme, par des cellules dont le fonctionnement n'est plus régi par les mécanismes d'homéostasie tissulaire.

Les cellules cancéreuses se développent de façon anarchique, elles perdent leur capacité de différenciation et de spécialisation, altérant directement leur fonction. La cellule tumorale à l'origine du cancer est affectée par des altérations successives de son génome (génotype) qui apparaissent au cours du processus de cancérogenèse (Figure 1) (Janin 1994). On appelle néoplasme la conséquence des altérations successives du génome qui vont perturber de façon permanente l'homéostasie tissulaire.

Le développement d'un cancer passe par plusieurs phases : une première phase dite d'initiation au cours de laquelle le matériel génétique est altéré de façon irréversible (cellule initiée) ; puis une phase de promotion qui correspond à l'expansion clonale de la cellule et sa prolifération incontrôlée ; et enfin une phase de progression, marquant le passage de lésions précancéreuses à des lésions malignes, avec une prolifération cellulaire massive et incontrôlée et un risque de métastase élevé (Moolgavkar and Knudson 1981). La cancérogenèse est un processus lent, on estime le délai entre l'apparition des premières cellules dont les lésions de l'ADN sont irréversibles et la tumeur cliniquement détectable entre 20 et 30 ans (Janin 1994).

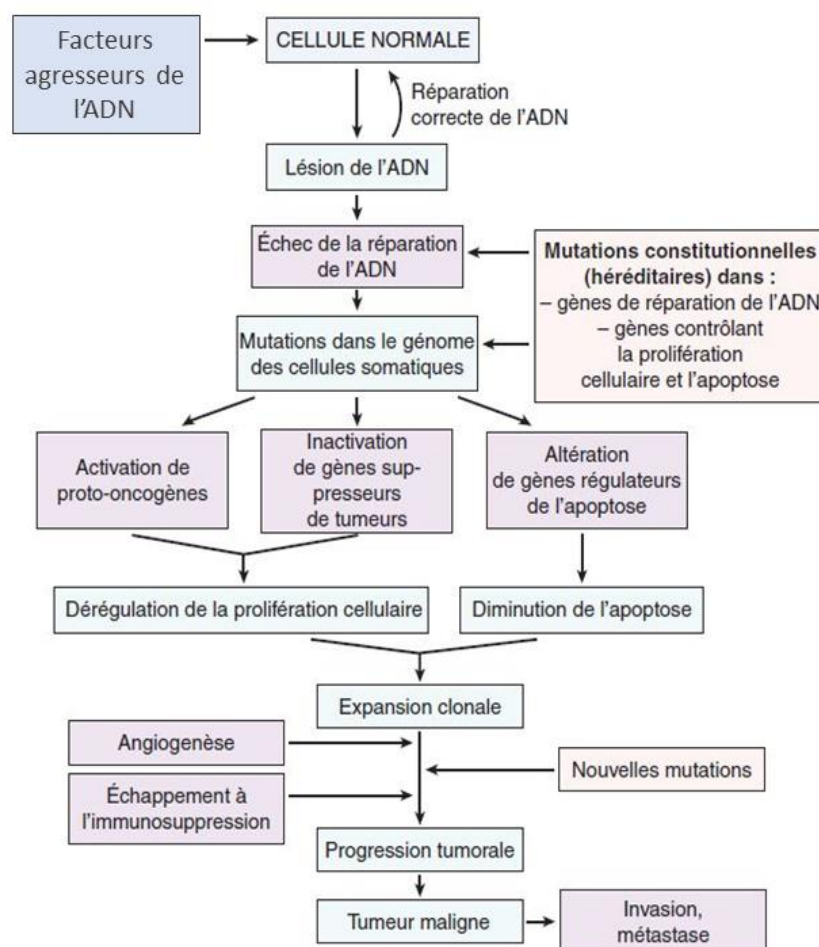


Figure 1 : Le processus de cancérogenèse (Source : Université Médicale Virtuelle Francophone).

Les cellules saines se divisent, se différencient, se spécialisent et meurent de façon programmée. L'Acide Désoxyribonucléique (ADN) qu'elles contiennent se réplique grâce à l'Acide Ribonucléique (ARN) pour créer des clones et participer à la croissance et la régénérescence des organes et des tissus. Ces propriétés cellulaires sont rendues possibles grâce à des mécanismes complexes de réparation qui assurent la sauvegarde de l'intégrité du génome (Friedberg 2003; Hoeijmakers 2001). Lorsque des lésions de l'ADN ne sont pas réparées, elles peuvent engendrer des modifications de séquences ou des réarrangements qui se manifestent par des aberrations chromosomiques et des mutations de gènes. Ces altérations du matériel génétique peuvent ensuite être transmises aux cellules filles au cours du cycle cellulaire, lors de la réplication de l'ADN.

Les oncogènes et les anti-oncogènes codent pour des protéines qui interviennent dans la signalisation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose de la cellule. Les proto-oncogènes ont à l'origine un rôle essentiel dans le contrôle et la correction de la croissance cellulaire, mais lorsqu'ils mutent en oncogènes, ils perdent cette fonctionnalité et peuvent alors favoriser la croissance et la duplication de la cellule tumorale. Les gènes suppresseurs de tumeurs, les anti-oncogènes, inhibent normalement la croissance cellulaire mais peuvent également muter et devenir inactifs, favorisant alors l'oncogenèse.

Il existe plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN, par excision de bases ou de nucléotides, la réparation des mésappariements et la réparation des cassures double brin (Friedberg 2003; Hoeijmakers 2001). Les gènes impliqués dans ces mécanismes de correction peuvent aussi être déficients et ainsi contribuer au développement d'une tumeur.

1.1.4 Rôle du microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral constitue l'environnement direct des cellules tumorales et sa contribution dans le processus de cancérogenèse est déterminante dans le développement du cancer (Fondation ARC and INCa 2013; Ondicova and Mravec 2010). Alors qu'il joue au départ un rôle suppresseur de tumeur, ces fonctions peuvent être détournées par un effet pro-oncogénique des cellules tumorales (Fondation ARC and INCa 2013). Il devient alors le support d'adaptations physiologiques favorables au développement de la tumeur par les mécanismes de néo-neurogenèse, d'angiogenèse et de modifications métaboliques essentiellement.

- La néo-neurogenèse est due à la libération de facteurs neurotrophiques par la tumeur qui induit l'implantation des axones innervant les cellules voisines dans la tumeur elle-même (Ondicova and Mravec 2010). L'innervation de la tumeur permet une libération de neurotransmetteurs auxquels les cellules tumorales sont sensibles et pourrait contribuer au développement de métastases. De la même façon que l'innervation du muscle squelettique participe à la différenciation cellulaire, l'innervation de la tumeur pourrait contribuer à son développement.

- L'angiogenèse est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment pour vasculariser la tumeur. Les cellules cancéreuses dont le métabolisme est supérieur aux cellules saines créent d'abord une situation d'hypoxie qui active un facteur de croissance régulateur de l'angiogenèse dont le but est d'augmenter le débit sanguin vers les tissus privés d'oxygène. Le réseau vasculaire de la tumeur se développe et se densifie pour répondre aux besoins métaboliques des cellules cancéreuses.

- Des modifications métaboliques entraînent un stress oxydatif qui contribue au développement du cancer, et notamment par la potentialisation des effets de l'oncogène sur la prolifération cellulaire et la génotoxicité (Schumacker 2006). L'implication du stress oxydant dans le processus de cancérogenèse reposerait sur plusieurs facteurs tels que des anomalies mitochondriales ou le rôle de l'inflammation (Wallace 2005).

De par sa capacité d'infiltration, le système immunitaire est un élément essentiel du microenvironnement tumoral. La « contribution » du système immunitaire au développement d'une tumeur repose sur la surveillance immunitaire d'une part et les mécanismes d'évasion par lesquels les cellules tumorales peuvent déjouer les défenses naturelles de l'organisme d'autre part. Celui-ci fait intervenir plusieurs effecteurs dans le contrôle de l'inflammation et de l'angiogenèse (anticorps, lymphocytes Natural Killer, certains lymphocytes T) dans le cadre de l'immunité innée ou adaptative. L'immunité innée constitue la première ligne de défense pour éliminer les cellules anormales. Sans capacité de « mémoire », elle est inefficace lorsque la cellule cancéreuse lui échappe. L'immunité adaptative, en deuxième ligne, va produire des lymphocytes ayant des capacités de régulation essentielles dans l'immunité et notamment la capacité à mémoriser les caractéristiques des cellules cancéreuses pour mieux les combattre. Au cours de la croissance tumorale, les caractéristiques immunologiques de la tumeur se modifient et peuvent échapper au système de surveillance et de contrôle du système immunitaire.

1.1.5 Etiologie des cancers

L'ADN est fragile et exposé à des agressions permanentes, d'origines exogènes ou endogènes, durant toute la vie de la cellule. Elles peuvent conduire à des altérations irréversibles de l'ADN et entraîner l'apparition d'une tumeur.

La contribution des facteurs environnementaux (Figure 2) dans l'apparition des cancers est bien connue et son estimation est très variable selon les méthodes d'analyse utilisées, allant de 5% à 30% des cas de cancers (Marant-Micallef 2018). Des agents initiateurs induisent en premier lieu une lésion de l'ADN (mutation, cassure) en agissant comme un déclencheur. Ils incluent les carcinogènes chimiques (hydrocarbures, amines aromatiques, ...) présents dans le pétrole ou le tabac par exemple,

les virus (hépatites, papillomavirus) et les radiations ; ils sont souvent activés par des réactions métaboliques. Les agents promoteurs ensuite, favorisent l'expression d'une lésion génétique préalablement induite par un agent initiateur en agissant comme un catalyseur. Parmi eux, on retrouve les hormones dans les cas de cancer dits hormonosensibles (cancer du sein, de la prostate), l'alcool ou encore l'alimentation riche en graisses. On considère que la part attribuable aux susceptibilités géniques, c'est-à-dire à des mutations génétiques dans le cas de cancers familiaux n'excède pas 20% (Houlston and Peto 2004).

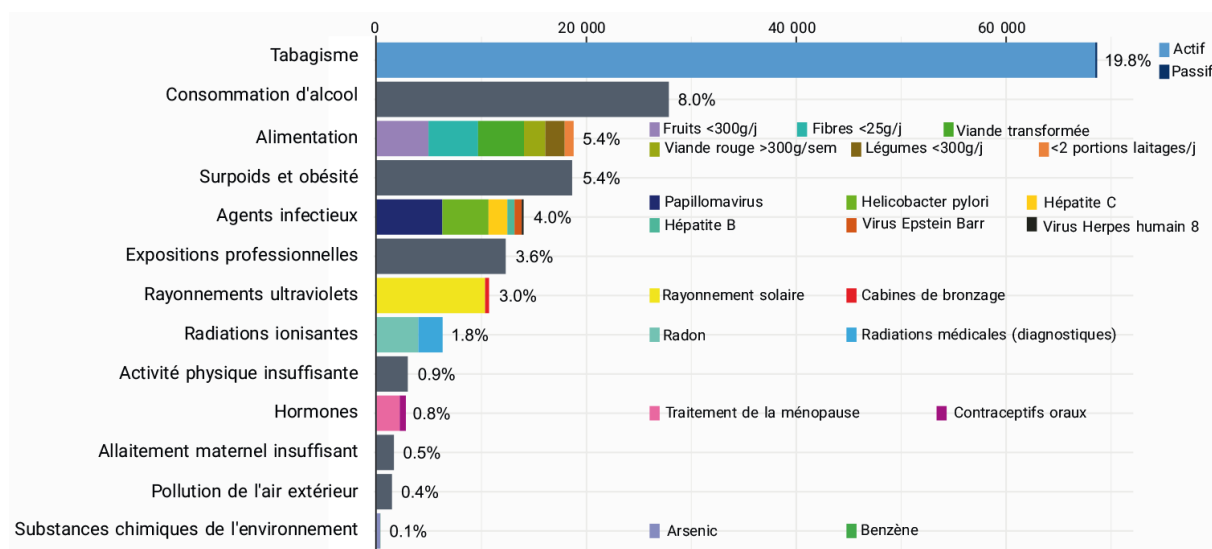


Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus (INCa 2019).

Les facteurs responsables des lésions de l'ADN sont dits génotoxiques lorsqu'ils altèrent directement la structure de l'ADN ou non-génotoxiques lorsque leur action sur l'ADN est indirecte. Les lésions de l'ADN causées par des agents génotoxiques peuvent être liées à des agents exogènes (UV, hydrocarbures), au métabolisme cellulaire, suite à des rayonnements ionisants, ou encore suite à des erreurs produites lors de la réplication de l'ADN (Baldi et al. 2008). Les mécanismes des agents non-génotoxiques impliquent l'utilisation de récepteurs membranaires de la cellule activant des voies de signalisation spécifiques, sensibles à certaines hormones ou certaines substances exogènes (pesticides, médicaments). Des facteurs épigénétiques peuvent participer à la modification de l'expression des gènes sans altérer pour autant la séquence de l'ADN, par acétylation des histones et méthylation de l'ADN, lors de la transcription des gènes, participant à la cancérogenèse par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (Gabory, Attig, and Junien 2011). L'alimentation, les perturbateurs endocriniens et le tabac sont des facteurs épigénétiques connus. La présence d'une pathologie chronique (diabète, obésité, maladie génétique) pourrait également augmenter les risques de développer un cancer (Feinberg and Tycko 2004). Des mécanismes de toxicité d'agents polluants sont connus pour favoriser l'apparition d'un stress oxydatif et par voie de conséquence, le

développement d'un cancer (Senft et al. 2002). Les modifications épigénétiques sont soumises à l'influence de l'environnement, du temps et du vieillissement, elles sont donc dynamiques et surtout réversibles.

Dans le cas des hémopathies malignes, et malgré leur hétérogénéité, on retrouve des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs génétiques concernent une très faible proportion de ces cas et ont été identifiés en particulier dans les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes. Certaines hémopathies malignes peuvent également apparaître dans des maladies héréditaires telles que l'anémie de Fanconi ou la neurofibromatose par exemple. Concernant les facteurs environnementaux, les expositions à des agents agresseurs tels que le benzène (Austin, Delzell, and Cole 1988), les radiations ionisantes à forte dose (Folley, Borges, and Yamawaki 1952) ou encore l'exposition antérieure à des traitements anti-cancéreux tels que la chimiothérapie et la radiothérapie sont impliqués dans le développement des leucémies aiguës myéloïdes. Les déficits immunitaires congénitaux (Epstein, Achong, and Barr 1964) ou acquis (Mbulaiteye et al. 2003), ainsi que les infections virales (Duberg et al. 2005) ou bactériennes (Wotherspoon 1991) sont impliqués dans le développement des hémopathies lymphoïdes. L'exposition aux UV pourrait contribuer à l'apparition des lymphomes non hodgkiniens et en particulier une augmentation de l'exposition globale de la population ces 30 dernières années pourrait expliquer l'augmentation du nombre de cas recensés (Armstrong and Kricker 2007). Le lien entre l'exposition aux pesticides et l'apparition d'hémopathies malignes chez les agriculteurs a fait l'objet de nombreuses études qui montrent notamment une augmentation du risque de développer une myélodysplasie (Jin et al. 2014).

1.2 LE CAS DES HEMOPATHIES MALIGNES

1.2.1 Physiopathologie

Les hémopathies malignes sont des néoplasies qui touchent les cellules sanguines et leurs précurseurs. L'hématopoïèse constitue le processus de différenciation des cellules sanguines au niveau médullaire, elle est productrice des lignées sanguines circulantes : la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde (Figure 3). Les cellules souches hématopoïétiques sont appelées blastes, par leur nature immature et pluripotente à ce stade de différenciation. Elles se transforment en cellules matures dites progéniteurs, engagés dans une lignée de différenciation et de production des cellules matures, c'est-à-dire fonctionnelles. Ces dernières peuvent être de trois types : les hématies ou globules rouges, impliquées dans le transport de l'oxygène et l'homéostasie du pH ; les leucocytes ou globules blancs, cellules du système immunitaire ; et les plaquettes qui participent à l'hémostase primaire et à la réparation des lésions du système vasculaire. La lignée des progéniteurs myéloïdes est responsable de la synthèse des plaquettes, des globules rouges et de certains globules blancs dits granulocytaires (monocytes, polynucléaires, neutrophiles, basophiles, éosinophiles) ; alors que la lignée lymphoïde donne naissance à d'autres leucocytes via la lymphogenèse (lymphocytes B et T, lymphocytes NK (Natural Killer)).

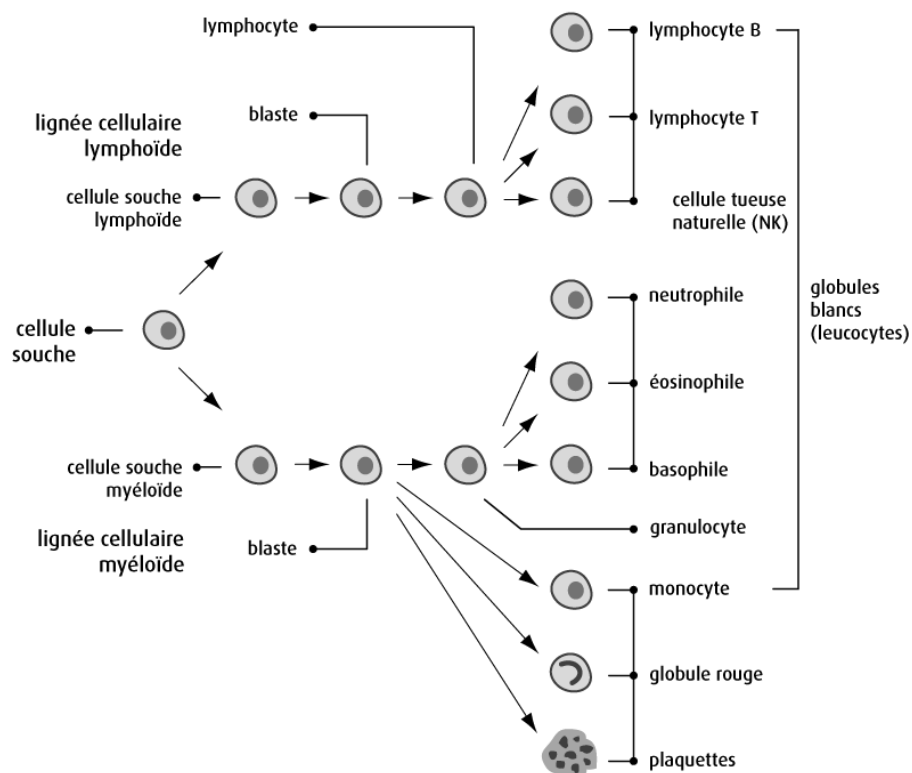


Figure 3 : Hématopoïèse et développement des cellules sanguines selon la lignée cellulaire lymphoïde et la lignée cellulaire myéloïde.

Il existe de nombreuses formes d'hémopathies malignes, classées selon des éléments cliniques, morphologiques, histologiques, immunophénotypiques et/ou moléculaires (Arber et al. 2016). On peut distinguer deux familles regroupées selon la lignée cellulaire progénitrice : les hémopathies malignes du tissu myéloïde et les hémopathies malignes du tissu lymphoïde.

Les hémopathies malignes du tissu myéloïde

Elle se développent à partir des cellules souches myéloïdes à différentes étapes de leur différenciation (Figure 4) (Diebold et al. 2008). L'altération du matériel génétique de ces cellules génère des anomalies de la différenciation pouvant aller jusqu'au blocage complet et se manifestent de différentes façons.

- Les syndromes myéloprolifératifs sont caractérisés par une augmentation des cellules sanguines normales, telle que la leucémie myéloïde chronique définie par la présence du chromosome Philadelphie (Thapa and Rogers 2019). Les formes les plus fréquentes sont celles du type Philadelphia-négatif, dans lesquelles on retrouve fréquemment une mutation du gène JAK2 qui produit une activation constitutive et indépendante de la voie des kinases, entraînant une prolifération cellulaire anarchique et accrue.

- Les syndromes myélodysplasiques sont au contraire caractérisés par une diminution de ces cellules dans le sang, via une apoptose accrue des précurseurs anormaux, avec un risque d'évolution en leucémie aigüe (Hofmann and Koefler 2005). Dans les deux cas, il s'agit d'hémopathies clonales où un précurseur hématopoïétique anormal, présentant un trouble de la maturation, prolifère dans la moelle osseuse au détriment des cellules matures normales.

- L'envahissement du sang et/ou de la moelle osseuse par des cellules immatures ou blastes, associé au blocage de la maturation des leucocytes dans la moelle osseuse, révèlent une leucémie aigüe myéloblastique (LAM) ou lymphoblastique (LAL) selon la lignée progénitrice concernée (Döhner, Weisdorf, and Bloomfield 2015). L'analyse cytologique des cellules médullaires permet d'identifier le type de LAM, parmi lesquelles les leucémies aigües myéloïdes représentent 50%. Les analyses cytogénétiques et moléculaires permettent une caractérisation diagnostique plus complète. Leurs progressions sont rapides (de l'ordre de quelques jours à quelques mois) et leurs traitements sont intensifs, impliquant souvent des chimiothérapies à forte dose et parfois une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde

Elles se distinguent classiquement en deux catégories selon qu'elles se développent à partir des cellules lymphoïdes B, T ou Natural-Killer (NK) et selon le stade de différenciation des cellules (Figure 4) (Diebold et al. 2008). On peut distinguer les lymphomes (hodgkiniens ou non-hodgkiniens), le myélome, les leucémies lymphoïdes chroniques et les leucémies aigües lymphoblastiques.

- Les lymphomes non-hodgkiniens sont nombreux (classés en 36 sous-groupes) et touchent les précurseurs présents au cours de la maturation des lymphocytes B, T ou NK (Shankland, Armitage, and Hancock 2012). Les lymphomes périphériques à cellules B sont les plus fréquents dans les pays occidentaux et représentent 85% des lymphomes. Ils rassemblent des formes indolentes à progression lente, dont les lymphomes folliculaires qui touchent principalement les sujets âgés, et des formes plus agressives à progression rapide, dont le lymphome B à grandes cellules est le plus fréquent. Les lymphomes périphériques à cellules NK/T, souvent agressifs, touchent les cellules matures des lymphocytes NK et/ou T. Lorsqu'ils sont agressifs, le traitement des lymphomes non-hodgkiniens repose sur une chimiothérapie séquentielle intensive, et parfois sur une consolidation par radiothérapie ou une intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Plus rare, la maladie de Hodgkin se décompose en plusieurs variétés : sa forme classique elle-même subdivisée en quatre formes et une forme à prédominance lymphocytaire nodulaire qui peut évoluer en lymphome diffus à grande cellule B (Küppers, Engert, and Hansmann 2012).

- Le myélome ou le plasmocytome est caractérisé par l'altération des plasmocytes clonaux, donc producteur d'un seul type d'immunoglobuline, entraînant une modification du profil électrophorétique comportant la présence d'un pic monoclonal (Rajkumar et al. 2014). Ces plasmocytes entraînent une réaction en chaîne ayant de multiples conséquences : l'hyperviscosité du sang liée à la présence importante d'immunoglobulines, la stimulation des ostéoclastes et la suppression des ostéoblastes ce qui est responsable de lésions osseuses, d'ostéoporose et d'hypercalcémie qui peut générer une altération de la fonction rénale, ou encore une immunodépression secondaire via le manque d'immunoglobulines polyclonales (Nau and Lewis 2008). Le myélome se traite par des traitements médicamenteux ciblés et de la chimiothérapie et implique souvent une ou deux autogreffe(s) de cellules souches hématopoïétiques.

- Les leucémies lymphoïdes chroniques sont dues à une accumulation de lymphocytes B monoclonaux dans le sang et la moelle osseuse, mais aussi dans le système lymphatique (ganglions et rate) (Chiorazzi, Rai, and Ferrarini 2005). Cette accumulation de lymphocytes peut entraîner une lymphadénopathie, une splénomégalie mais aussi et surtout un agrandissement du tissu lymphoïde en général. Il s'agit d'une pathologie touchant essentiellement des sujets âgés, qui pour la majorité d'entre eux ont des formes progressives avec une survie supérieure à 10 ans, alors que 15% d'entre eux auront une évolution de leur maladie en lymphome agressif avec une évolution plus rapide et un pronostic moins favorable. On considère dans 50% des cas qu'un traitement n'est pas nécessaire, pour le reste, le principal traitement est une immunothérapie ou des traitements ciblés, associés à des traitements de support pour maîtriser les complications (essentiellement les infections). Le statut mutationnel, dit IgHv, permet de caractériser et de prédire l'évolution pronostique sous traitements.

- Les leucémies aigues lymphoblastiques (Pui, Relling, and Downing 2004) sont caractérisées par une atteinte des cellules souches de la lignée lymphoïde et une accumulation clonale de blastes anormaux dans la moelle osseuse. De même que les leucémies aigues myéloblastiques, ces leucémies nécessitent la mise en place de traitements d'urgence combinant chimiothérapies, immunothérapie et parfois une allogreffe de moelle osseuse.

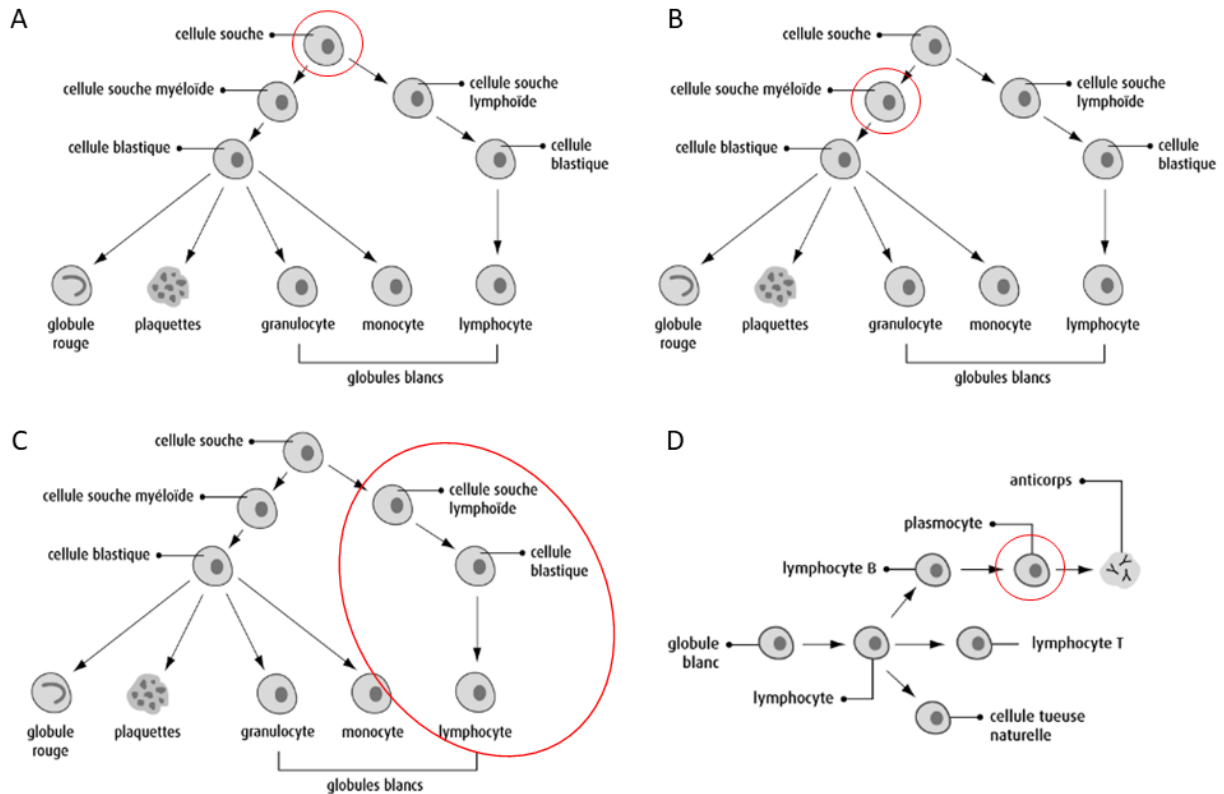


Figure 4 : Les cellules cancéreuses impliquées dans le développement des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs (A) ; des leucémies aigues myéloblastiques (B) ; des lymphomes et des leucémies lymphoïdes chroniques (C) ; et des myélomes (D).

1.2.2 Principaux traitements

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de la forme de l'hémopathie maligne diagnostiquée et du stade de la maladie (Bastard et al. 2005). La prise en charge des patients est toute particulière en hématologie du fait de leur gravité, de leur évolution chronique pour nombre d'entre elles à l'origine d'hospitalisations répétées, de leur progression parfois très rapide et de la survenue de complications aiguës et chroniques (Bastard et al. 2005). Le diagnostic d'une forme indolente d'hémopathie maligne, tel que certains lymphomes indolents dont le pronostic vital n'est parfois pas du tout engagé, permet la mise en place progressive d'une stratégie thérapeutique. Au contraire, des formes plus agressives telles que des leucémies aigues dont le pronostic vital est de quelques jours, nécessitent la mise en place de soins d'urgence et l'hospitalisation immédiate du patient.

Les différentes étapes des traitements sont discutées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour déterminer au cas par cas la meilleure stratégie thérapeutique, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient (âge au moment du diagnostic, antécédents, ...), de sa réponse aux traitements, de son évolution clinique au cours de son suivi, et bien-sûr de sa volonté. S'il existe des traitements de référence, il n'y a pas de traitements standard mais des traitements uniques par leurs effets et leur tolérance pour chaque patient. Les traitements nécessaires peuvent impliquer des transfusions sanguines pour maintenir et contrôler la numération sanguine ; des cures de chimiothérapies parfois associées à de la radiothérapie ; des traitements ciblés ayant des effets secondaires propres ; de l'immunothérapie et parfois une greffe de cellules souches hématopoïétiques de type autologue ou allogénique quand cela est nécessaire ; et enfin des traitements médicamenteux de soutien pour contrôler la symptomatologie liée directement à la maladie et à ses traitements.

La chimiothérapie est un traitement cytotoxique dont le but est de stopper la prolifération cellulaire. Ce traitement agit sur l'élimination des cellules à fort taux de division, sans distinction entre les cellules cancéreuses et les cellules saines, générant de nombreux effets secondaires (Kaufmann and Earnshaw 2000). Le recours à la chimiothérapie dans le traitement des cancers a permis d'améliorer le pronostic et de rallonger considérablement la survie des patients (Chabner and Roberts Jr 2005). Son utilisation est très courante et représente 40% de l'activité hospitalière totale en cancérologie. Plus de 270 000 patients ont reçu une chimiothérapie en 2009 en France, parmi lesquels 13,2% de patients atteints d'une hémopathie maligne (INCa 2019). La toxicité des traitements chimiothérapiques entraîne de nombreux effets secondaires et leur prescription doit suivre des cycles de cures, car prescrite à haute-dose, la chimiothérapie peut être létale. Les agents chimiothérapeutiques capables de cibler uniquement les cellules cancéreuses sont définis comme des thérapies ciblées, elles permettent de limiter la toxicité des chimiothérapies classiques mais produisent malgré tous des effets secondaires spécifiques.

La radiothérapie est essentiellement administrée dans le traitement localisé des lymphomes ou des myélomes, elle est plus rarement prescrite pour les autres pathologies. Il s'agit d'un traitement locorégional d'une tumeur qui consiste à l'irradiation des cellules cancéreuses pour les détruire en bloquant leur capacité de prolifération. En hématologie, une radiothérapie par l'irradiation totale du corps a pour objectif de détruire la moelle osseuse dans le cadre de la phase d'induction précédant une greffe de moelle.

L'immunothérapie, qu'elle soit directe ou indirecte, fait intervenir le système immunitaire du patient dans le contrôle de sa maladie. Utilisée depuis plus de 20 ans en hématologie, via des traitements injectables par exemple, le procédé radical d'immunothérapie est l'allogreffe de moelle osseuse (ou

appelée de cellules souches hématopoïétiques). Nous distinguons les allogreffes, pour lesquelles les cellules du greffon proviennent d'un donneur sain (greffe allogénique), des autogreffes, pour lesquelles les cellules du greffon proviennent du patient lui-même (greffe autologue).

La procédure de greffe (Figure 5) implique d'abord une phase de conditionnement pré-greffe (myélosuppression totale ou partielle) pendant laquelle on détruit la moelle osseuse du receveur afin de permettre l'installation, la prise du greffon et son expansion (Martin and Aulagner 2009). Pour cela, le recours à des cures de chimiothérapies à forte dose et parfois une irradiation corporelle totale sont nécessaires. Il s'ensuit une phase d'aplasie médullaire pendant laquelle des cellules souches saines sont perfusées, celles-ci pouvant alors coloniser la moelle du receveur et produire une nouvelle hématopoïèse. Cette phase de prise de greffe dure de 3 à 6 semaines, le temps d'une reconstitution totale du système myéloïde. L'implantation du nouveau système immunitaire implique une immunoreconstruction pour laquelle l'immunité humorale peut être retrouvée de 1 à 4 mois post-greffe mais l'immunité cellulaire n'est récupérée qu'après 9 à 12 mois et parfois plus.

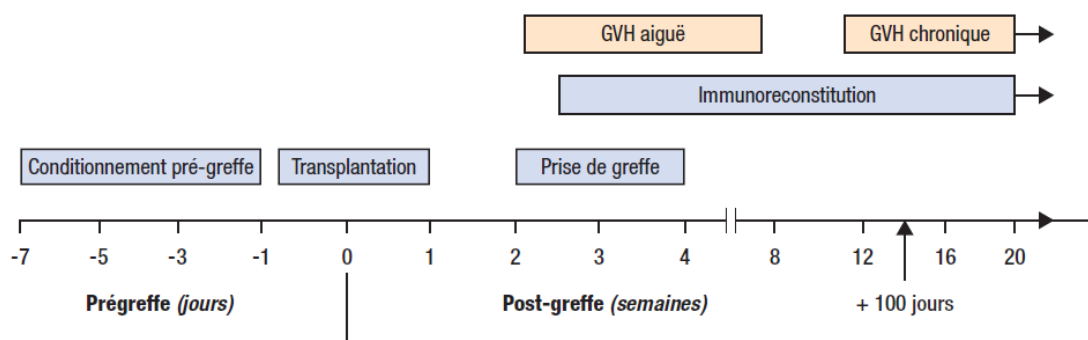


Figure 5 : Les étapes d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

- L'allogreffe de cellules souches consiste à remplacer les cellules souches hématopoïétiques et donc l'hématopoïèse par des cellules souches provenant d'un donneur sain (Baron and Storb 2004; Jenq and Van den Brink 2010). Dans ce cas, l'immunoreconstruction peut prendre plus de temps, et en particulier lorsque la compatibilité entre le donneur et le receveur est faible. Au cours de cette dernière phase, des complications peuvent apparaître, liées à la maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host (GVH)) où le nouveau système immunitaire implanté peut se retourner contre l'organisme en considérant les cellules du receveur comme des cellules étrangères et les détruire (Copelan 2006). Un traitement par immunosuppresseurs est souvent utilisé en post-greffe pour contrôler la réaction du greffon contre l'hôte (GVH aiguë) mais une normalisation du système immunitaire peut être plus longue et entraîner des complications tardives et chroniques (GVH chronique). La survenue et la gravité d'une GVH peuvent être prédites par le type de greffon utilisé (selon que les cellules greffées proviennent de cellules souches médullaires (greffe de moelle osseuse), de cellules périphériques

(greffe de cellules souches) ou de sang de cordon ombilical), l'âge du donneur, son sexe ou le degré de compatibilité (Copelan 2006). L'allogreffe est un traitement particulièrement agressif et 40% des patients à un stade de cancer avancé traités par allogreffe meurent de complications post-greffe (Copelan 2006).

- L'autogreffe de cellules souches consiste à injecter les cellules provenant du patient lui-même (cellules autologues) après une destruction partielle de sa moelle osseuse (Martin and Aulagner, 2009). Dans ce cas, il n'y a pas de problème de compatibilité ni de risque de réaction du greffon contre l'hôte, rendant ce traitement mieux toléré par les patients. Toutefois le but visé est l'éradication des cellules tumorales restantes par l'action du conditionnement intense et du sauvetage médullaire par l'autogreffe, sans contrôle immunologique, ce qui provoque des effets secondaires importants.

1.2.3 Effets secondaires des traitements

Les effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont nombreux, du fait de leur toxicité étendue sur les cellules saines (Shapiro 2016). Les conséquences de la chimiothérapie s'observent sur le fonctionnement de la moelle osseuse pour laquelle l'hématopoïèse est toute ou partie bloquée (aplasie médullaire) (Banfi et al. 2001), faisant chuter la concentration sanguine en globules rouges, blancs et plaquettes et produisant une vulnérabilité accrue aux risques hémorragiques et infectieux (Vento, Cainelli, and Temesgen 2008). Ce traitement a également une toxicité digestive (Sonis 1998), entraînant souvent des nausées et des vomissements (Hesketh 2008), des diarrhées et l'inflammation des muqueuses (mucites) (Kostler et al. 2001). Des affections cutanées sont souvent observées des suites de traitements par chimiothérapie et radiothérapie (Autier et al. 2008; Lorette and Machet 2001), et la perte totale des cheveux (alopécie) suite aux traitements chimiothérapeutiques (Guillot, Bessis, and Dereure 2004). Même si des précautions sont prises pour épargner les tissus sains, l'exposition aux rayonnements lors de séances de radiothérapies peut entraîner des effets secondaires sur la peau, les tissus et les organes qui sont sur la trajectoire des rayonnements (Löbrich and Kiefer 2006). Des effets retardés peuvent aussi survenir tels que l'ostéoporose, l'hypothyroïdie, la stérilité ou bien des troubles métaboliques, mais également le risque de cancers secondaires (Meirow and Nugent 2001). Des cardiopathies (Monsuez et al. 2010) et des neuropathies (Park et al. 2013) font parties des complications graves qui peuvent subvenir après un traitement chimiothérapeutique.

Dans le cas des allogreffes en particulier, la GVH se manifeste par l'altération des tissus et des organes, affectant principalement la peau (81%) et les fonctions intestinales (54%) et hépatiques (50%) (Sung and Chao 2013). Les complications post-allogreffe affectent 40 à 60% des patients allogreffés et comptent pour 15% des décès post-traitement. Dans le cas de la gestion de la GVH, le recours à des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes et/ou des antibiotiques en prophylaxie sont souvent

nécessaires pour maîtriser à la fois le risque infectieux et à la fois la réactivité du système immunitaire dans le cas d'une GVH (Lewalle et al. 2019).

Du fait d'une atteinte des cellules sanguines et du système immunitaire, les patients sont vulnérables aux risques hémorragiques et infectieux, et la gestion de ces risques implique des précautions qui se répercutent directement sur le mode de vie des patients (Lewalle et al. 2019). Des spécificités liées à l'isolement en chambre stérile lors d'une aplasie ou d'une insuffisance médullaire, sur des périodes de plusieurs semaines à plusieurs mois, impliquent de nombreuses restrictions qui s'ajoutent à l'agressivité du traitement et à l'isolement (Faucher et al. 2019). De plus, l'altération fréquente de la fonction rénale implique souvent une prise en charge spécifique en parallèle du traitement de l'hémopathie maligne (Jourde-Chiche, Dussol, and Daniel 2010). La complexité du tableau clinique et la multiplicité des traitements rendent difficile le traitement des complications et de la symptomatologie (Bastard et al. 2005).

1.2.4 Impact sur la qualité de vie liée à la santé

Le cancer et ses traitements impliquent des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients. La qualité de vie liée à la santé est multidimensionnelle, elle se définit par ses composantes physique, psychologique et sociale et rassemble de nombreux concepts tous liés la perception que le patient a lui-même de son statut de santé (Lepège 1997). En hématologie, l'agressivité des traitements sont responsables de limitations physiques et psychologiques dont certaines perdurent après la fin des traitements (Bottomley 2002). On sait que ces patients souffrent souvent d'une fatigue importante générée par le traitement, surtout lorsqu'une greffe est nécessaire. Cette fatigue et l'isolement nécessaire en cours de traitement sont à l'origine de trouble anxiodépressifs qui impactent négativement la survie des patients (Andrykowski et al. 1995; Heinonen et al. 2005).

La fatigue chronique (asthénie) perçue par les patients ne leur permet plus d'assurer leurs activités quotidiennes et de maintenir une activité professionnelle ordinaire pendant et après le traitement du cancer (Campos et al. 2011; Iop, Manfredi, and Bonura 2004). La fatigue liée au cancer est perçue comme une combinaison de symptômes incluant une incapacité à effectuer un effort physique, le manque d'intérêt et de motivation, une diminution de la mémoire à court terme, de l'attention, de la concentration et de la réactivité émotionnelle, mais aussi de troubles anxiodépressifs et du sommeil (hyper - ou insomnie), des problèmes gastro-intestinaux et la perte d'appétit (Cella et al. 1998; Curt 2000). Ce sont 70 à 100% des patients traités pour un cancer qui sont affectés par cette fatigue chronique qui est responsable d'une diminution significative du fonctionnement physique et de la qualité de vie en général (Ahlberg et al. 2003).

Cette importante fatigue est induite par des causes multiples, incluant des facteurs liés à la pathologie elle-même (inflammation chronique, cachexie), le type de cancer et ses traitements (douleurs, infections, dénutrition), mais aussi des facteurs démographiques (âge ou entourage proche) (Yang et al. 2019). Le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif, l'état d'alerte du système immunitaire, l'exacerbation de la réponse inflammatoire et leur action sur le système nerveux central qui intègre toutes ces informations conduisent à des symptômes de fatigue plus marqués.

La douleur, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression, la dyspnée et les troubles cognitifs tels que des troubles de la mémoire et de l'attention sont eux-aussi largement recensés dans la littérature scientifique (Cooley and Siefert 2016; Franklin 2007). L'incertitude du pronostic dans le traitement de la plupart des hémopathies malignes et l'agressivité des traitements ont un impact majeur sur le moral des patients (Baker et al. 1999; Mosher et al. 2009). Les symptômes apparaissent et se développent pendant les traitements mais ils perdurent souvent après la fin des traitements, altérant durablement la qualité de vie (Wu and Harden 2015).

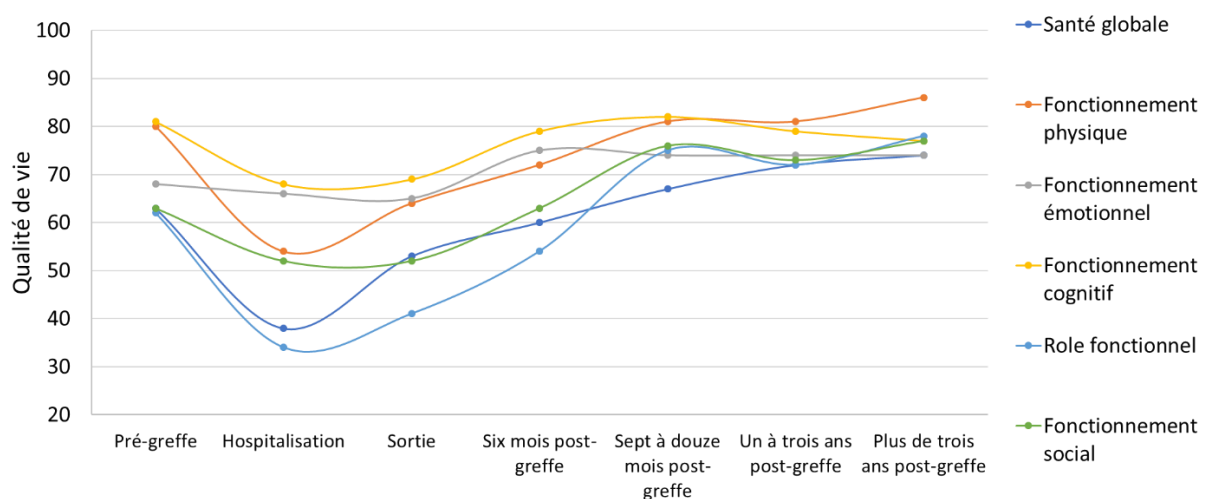


Figure 6 : Evaluation de la qualité de vie de patients traités par greffes de cellules souches hématopoïétiques.

En particulier chez les patients greffés (greffe autologue ou allogénique), une méta-analyse rassemblant près de 2800 patients montre une altération marquée de la qualité de vie directement après la greffe, une amélioration au moment de la sortie d'hospitalisation, et une progression jusqu'à des niveaux pré-greffe ou légèrement supérieurs dans l'année suivant la greffe (Figure 6) (Grulke et al. 2012). Même si ces résultats nous montrent une récupération de la qualité de vie à des niveaux initiaux, le niveau basal a été évalué la semaine précédant la greffe où les patients étaient déjà malades et en post-traitement immédiat (induction ou consolidation de chimiothérapie, souvent à hautes doses), ne reflétant pas un état en bonne santé. La fatigue, la dyspnée et l'insomnie semblent être les

symptômes les plus robustes, ils sont rapportés par les patients jusqu'à 3 ans après leur greffe et leurs niveaux sont plus élevés qu'en population générale.

Des entretiens menés directement auprès des patients à un an post-greffe montre que les patients sont affectés durablement par des symptômes d'origine physique relatifs à la fatigue, l'image et l'estime de soi, des troubles de l'alimentation et des limitations physiques ; d'origine psychologique relatifs à la peur du futur et de la rechute, l'anxiété, la dépression, le sentiment de perte de contrôle de sa vie ; et d'origine sociale relatifs à l'incapacité à retrouver des liens sociaux, la survenue fréquente de séparations avec la famille et/ou les proches, ainsi que la présence de difficultés financières et professionnelles en particulier (Baker et al. 1999). Ces troubles psycho-émotionnels affectent les patients, leur récupération et leur réintégration un an après la greffe et au-delà.

1.3 ACTIVITE PHYSIQUE ET CANCER

1.3.1 Enjeux des soins oncologiques de supports et place de l'activité physique adaptée

L'Activité Physique (AP) est définie comme tout mouvement produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos (Caspersen, Powell, and Christenson 1985). L'AP peut être classée en plusieurs domaines : lorsqu'elle est liée aux déplacements actifs (marche, vélo, montée des escaliers...), aux activités domestiques (travaux de bricolage, ménage...), aux activités professionnelles et aux loisirs (jardinage, gymnastique individuelle, activités sportives...) (Khan et al. 2012). L'AP est caractérisée par son intensité en MET (Metabolic Equivalent of Task) catégorisée de faible à très élevée (faible : 1,6 à 2,9 MET ; modérée : 3 à 5,9 MET ; élevée : 6 à 8,9 MET ; très élevée : supérieure à 9 MET), par sa durée et par sa fréquence. Elle est aussi définie par les fonctions physiologiques sollicitées, qu'elles soient cardio-respiratoire, musculaire, liée à la souplesse et à l'équilibre (Caspersen et al. 1985). En opposition à l'AP, on trouve la sédentarité et l'inactivité, deux concepts proches mais distincts compte tenu de leurs effets différenciés sur la santé. D'une part la sédentarité se définit comme une situation d'éveil de très faible dépense énergétique, proche de la dépense énergétique de repos, correspondant au maintien d'une position assise ou allongée ; et l'inactivité d'autre part qui se caractérise par un niveau insuffisant d'AP ne permettant pas d'atteindre les repères d'AP recommandés (Tremblay et al. 2010).

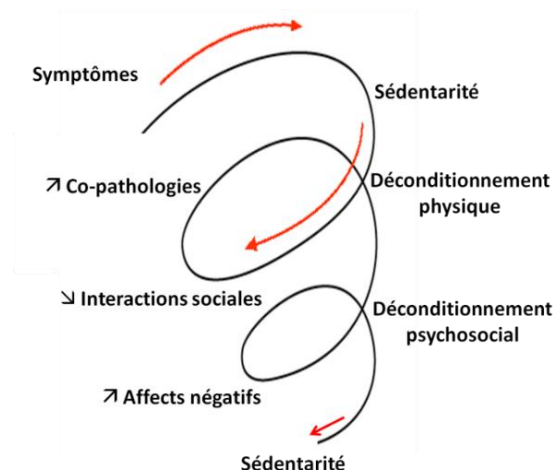


Figure 7 : Cercle vicieux du déconditionnement physique décrit par Préfaut et Ninot (2009).

Les comportements sédentaires et l'inactivité sont responsables d'une hypokinésie entraînant la perte des capacités aérobie qui induit une hypoxie amenant progressivement à une intolérance à l'exercice et progressivement à une incapacité d'accomplir ses activités quotidiennes. Cette intolérance à l'effort amène ensuite une baisse de motivation qui se traduit par une hypodynamie (Berthouze-Aranda and Reynes 2011). Ce cercle vicieux de la sédentarité, appelé aussi cercle vicieux des 3H (Hypokinésie, Hypoxie, Hypodynamie), est d'autant plus marqué pour les patients atteints d'une maladie chronique.

Le cercle vicieux du déconditionnement (Figure 7) physique met en évidence un processus d'inadaptation progressive à l'environnement du malade chronique qui, du fait de sa vulnérabilité, est entraîné vers la dépendance, l'inadaptation et la dégradation de sa qualité de vie (Préfaut and Ninot 2009). Pour réduire l'anxiété liée à la maladie, la personne adopte généralement un mode de vie sédentaire, ce qui amène une diminution progressive de ses capacités physiques et une incidence élevée de développer des comorbidités (obésité, diabète, troubles vasculaires, etc). Cette situation génère une aggravation des symptômes anxiodépressifs et un isolement, ce qui entraîne la personne vers la perte d'autonomie, l'altération de la confiance en soi et de l'estime de soi et impacte directement son état de santé.

Des études démontrent l'importance de la qualité de vie, des dispositions psycho-sociales et émotionnelles positives sur les chances de survie pour un cancer, notamment dans le cas d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Lee et al. 2003). L'AP est reconnue par l'ACSM comme une intervention faisable et recommandée pour les patients que ce soit pendant ou après les traitements d'un cancer (Schmitz et al. 2010). En France, le Plan Cancer 2014 – 2019 précise dans son objectif n°7 l'intérêt de développer l'accès aux soins de supports pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer. Les soins de support comprennent le traitement de la douleur et des problèmes diététiques, le soutien psychologique, le suivi social pendant la maladie et les soins palliatifs. Ils sont reconnus comme partie intégrante de ce qui est attendu d'une prise en charge de qualité par les établissements de soins. Ainsi l'AP fait partie des interventions non médicamenteuses encouragées depuis 2011 par la Haute Autorité de Santé (Haute Autorité de Santé 2011).

1.3.2 Bénéfices de l'activité physique pendant et après traitements d'un cancer

L'AP régulière joue un rôle protecteur dans l'apparition de certains cancers, probablement via des mécanismes impliquant des modifications des taux circulants d'hormones sexuelles et métaboliques, et de facteurs de croissance, une régulation de la masse grasse et de l'obésité viscérale, et probablement une amélioration de la fonction immunitaire (Friedenreich and Orenstein 2002). Les études réalisées sur les effets préventifs de l'AP dans la survenue des cancers montrent des résultats convaincants dans la prévention primaire des cancers du sein et du colon, probables pour le cancer de la prostate, possibles pour les cancers du poumon et de l'endomètre, et insuffisants pour les autres cancers (Friedenreich and Orenstein 2002). Des mécanismes biologiques liés à l'AP sur l'immunité et la diminution du stress oxydatif pourraient également expliquer les effets préventifs de l'AP dans la survenue d'un cancer.

Une plus faible taux de mortalité globale et spécifique ont été observés pour les patients qui maintiennent une AP avant et après un diagnostic de cancer du sein (Ibrahim and Al-Homaidh 2011), colorectal (Meyerhardt et al. 2006) et de la prostate (Kenfield et al. 2011). Le risque de mortalité par cancer est significativement plus faible chez les personnes ayant une AP modérée ou une activité sportive plus intense que les personnes inactives (Leitzmann et al. 2007). C'est-à-dire qu'un niveau d'AP d'intensité modérée de 30 minutes par jour, chaque jour de la semaine a été associé à une diminution du risque de mortalité de 27 %, alors qu'un niveau d'AP intense de 20 minutes, trois fois par semaine a été associé à une diminution du risque de mortalité de 32%. Ces résultats soulignent l'intérêt de l'AP dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire des cancers.

Un effet dose-réponse a été mis en évidence, montrant que le risque de développer un cancer est d'autant plus faible que le niveau d'AP est élevé. Pour une pratique supérieure à 5 METh/jour, le risque de cancer du côlon est diminué de près de 8% et de 12% pour des AP de loisirs d'au moins 30 min/jour (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2011). Pour les programmes d'AP mis en place pendant les traitements d'un cancer, un programme de 50 à 60 minutes par semaine est plus efficace qu'un programme de 25 à 30 minutes par semaine ; et un programme combinant entraînement de type aérobie et en résistance est plus efficace sur l'amélioration de la force ce qui montre l'importance de la dose d'exercice et du type d'activité (Courneya et al. 2013).

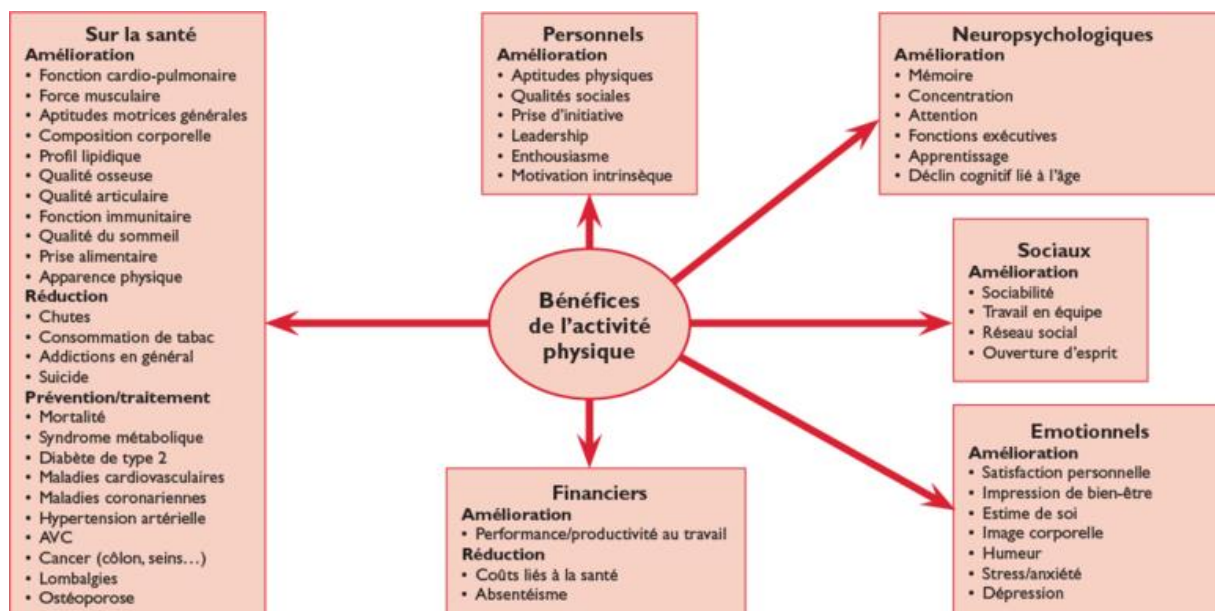


Figure 8 : Ensemble des bénéfices de l'activité physique pour la population générale (Saubade et al. 2015).

D'un point de vue général, l'AP est reconnue pour ses nombreux effets positifs sur la santé et la prévention des maladies chroniques (Figure 8). Plus de 40 essais randomisés et contrôlés publiés depuis 1980 ont rapporté que l'AP pendant et après un traitement en oncologie améliore la qualité de

vie, les capacités cardio-respiratoires ou aérobies, le fonctionnement physique et la fatigue, pour tous les types de cancers bien que le plus étudié soit le cancer du sein (McNeely 2006). Dans le cas du cancer du sein, deux examens de la littérature concluent que l'AP, qu'elle soit pratiquée pendant et/ou après les traitements, est efficace dans l'amélioration des capacités physiques, de la composition corporelle et du contrôle de la masse grasse, de la souplesse, de la fatigue, la réduction des nausées, et l'amélioration du bien-être et de la qualité de vie en général (Courneya 2003; Knols et al. 2005). Ces nombreuses études ont permis d'établir des recommandations en AP après cancer du sein qui préconisent une activité de type aérobie de 20 à 60 minutes, à intensité modérée (50 à 75% de la FC de réserve), 3 à 5 fois par semaine, associée à des exercices de renforcement musculaires (Courneya, Mackey, and McKenzie 2002).

Une méta-analyse conclue aux bénéfices de l'AP dans l'amélioration du fonctionnement physique, et en particulier de la capacité aérobie et de la force musculaire (Stevinson, Lawlor, and Fox 2004). Une amélioration de 8 à 12% du VO₂ pic est souvent observée pour des programmes de 6 à 8 semaines, contre une diminution des capacités aérobies mesurées chez les patients ne suivant pas un programme d'AP (INCa 2017). Une amélioration en force est mesurée pour la plupart des programmes qui comprennent un entraînement spécifique en résistance (Hayes et al. 2004; Segal et al. 2003), permettant d'augmenter les performances de force de plus de 30% chez des femmes traitées pour un cancer du sein (INCa 2017), mais pas pour les programmes de type aérobie seul (Mello, Tanaka, and Dulley 2003). Même si la plupart des programmes d'AP montrent une amélioration des capacités physiques, certains résultats divergent ce qui suggère que des modalités d'exercice précises doivent être déterminées pour une intervention réellement efficace (Stevinson et al. 2004).

Le reconditionnement à l'effort permet un meilleur contrôle du poids et de la masse grasse, particulièrement importants dans la prévention des comorbidités et dans la prise en charge des cancers hormonodépendants pour lesquels la masse grasse est un facteur de risque (Schwartz 2000). Sur le plan métabolique, la pratique régulière d'une AP augmente la sensibilité à l'insuline et la capacité de liaison de l'IGF-1 (insulin-like growth factor) favorisant l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la croissance cellulaire (Fairey et al. 2003). L'analyse des études ayant mesuré les effets de l'AP sur la fonction immunitaire et la régulation de l'état inflammatoire montre des effets bénéfiques sur la réactivité des cellules NK, la proportion de granulocytes et de monocytes circulant, ainsi qu'une réduction de la période de neutropénie des suites de chimiothérapies à forte dose, ce qui représente une perspective intéressante pour les patients atteints de cancer (Fairey et al. 2002).

Au-delà d'une amélioration des capacités physiques, des modifications du métabolisme et de l'immunité, les programmes d'AP sont reconnus efficaces sur l'amélioration de la qualité de vie, l'image

de soi, la dépression et la fatigue (Duijts et al. 2011). L'AP, dès 6 semaines, semble être l'intervention la plus efficace dans le traitement de la fatigue liée au cancer et plus particulièrement les programmes de type aérobie initiés dès le début des traitements (Ahlberg et al. 2003). En particulier chez des patients traités par autogreffe de moelle osseuse, un programme de type aérobie a montré des bénéfices sur la fatigue et la détresse psychologique (Dimeo et al. 1999). Alors que la fatigue perçue par les patients atteints d'un cancer est assez peu corrélée au niveau de performances physiques, elle dépend essentiellement d'une détresse psychologique avec des niveaux élevés de dépression, d'anxiété et de somatisation (Dimeo et al. 1997). Les programmes longs ont davantage d'effets sur la qualité de vie, qu'ils soient initiés pendant ou après les traitements, et il semblerait aussi qu'un niveau élevé d'AP après les traitements d'un cancer du sein soit associé à une meilleure qualité de vie (Milne et al. 2007). Les effets sur l'anxiété et la dépression, de même que l'estime de soi et l'image corporelle chez les patients pendant ou après les traitements sont plus mitigés et ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité de l'AP (Stevinson et al. 2004).

1.3.3 Recommandations pour l'activité physique en onco-hématologie

Des recommandations récentes pour la pratique d'AP chez des patients atteints de cancer ont été déterminées par l'INCA en 2017 que nous détaillons ici (INCa 2017). L'AP doit avoir pour objectif d'éviter la sédentarité/inactivité des patients et de favoriser le retour à un mode de vie actif. La mise en place d'AP pendant les traitements est conditionnée par le type de cancer et l'invalidité qu'il peut induire, le type de traitement et la survenue d'effets secondaires propres à chacun. Difficile donc d'établir des repères de pratique tant l'activité devra s'adapter aux spécificités de chaque patient. L'objectif est de rompre fréquemment les périodes prolongées passées en position assise ou allongée et de promouvoir un mode de vie actif en maintenant des activités quotidiennes. Après les traitements, l'objectif est de retrouver un niveau d'AP proche des recommandations en population générale (30 minutes par jour au moins 5 jours par semaines correspondant à 12-15 MET/h chaque semaine) (Barthélémy et al. 2016).

L'Institut National du Cancer (INCa) préconise une pratique physique globale et complète, combinant des activités de type aérobie et en résistance avec des exercices d'assouplissement et d'équilibre (INCa 2017). Plus précisément, 30 minutes par jour d'activité de type aérobie d'intensité modérée à élevée, au moins 5 jours par semaine comprenant de courtes périodes d'activité aérobie à intensité élevée ; associées à 2 séances par semaine au moins de renforcement musculaire à intensité modérée des grands groupes musculaires (membres inférieurs, membres postérieurs, tronc) en respectant 1 à 2 jours de récupération entre 2 séances ; auxquelles on ajoute des exercices d'assouplissement et de mobilité articulaire 2 ou 3 fois par semaine, maintenus 10 à 30 secondes et répétés 2 ou 3 fois en respectant le seuil de douleur, la sensation d'inconfort et de raideur ; et enfin, des exercices

spécifiques d'équilibre pour les 65 ans et plus, en répétant 3 à 5 fois une série de 5 à 10 exercices, d'une durée de 10 à 30 secondes. Pour ce faire, des programmes auto-organisés ou supervisés intégrant des activités ludiques et/ou sportives peuvent être utilisés, ils devraient respecter une phase d'évaluation et une phase de suivi (Figure 9). Avant la mise en place d'une AP, les contre-indications éventuelles, le niveau d'AP habituel au moment de la mise en place du programme, ainsi que les motivations et freins à la pratique doivent être identifiés.

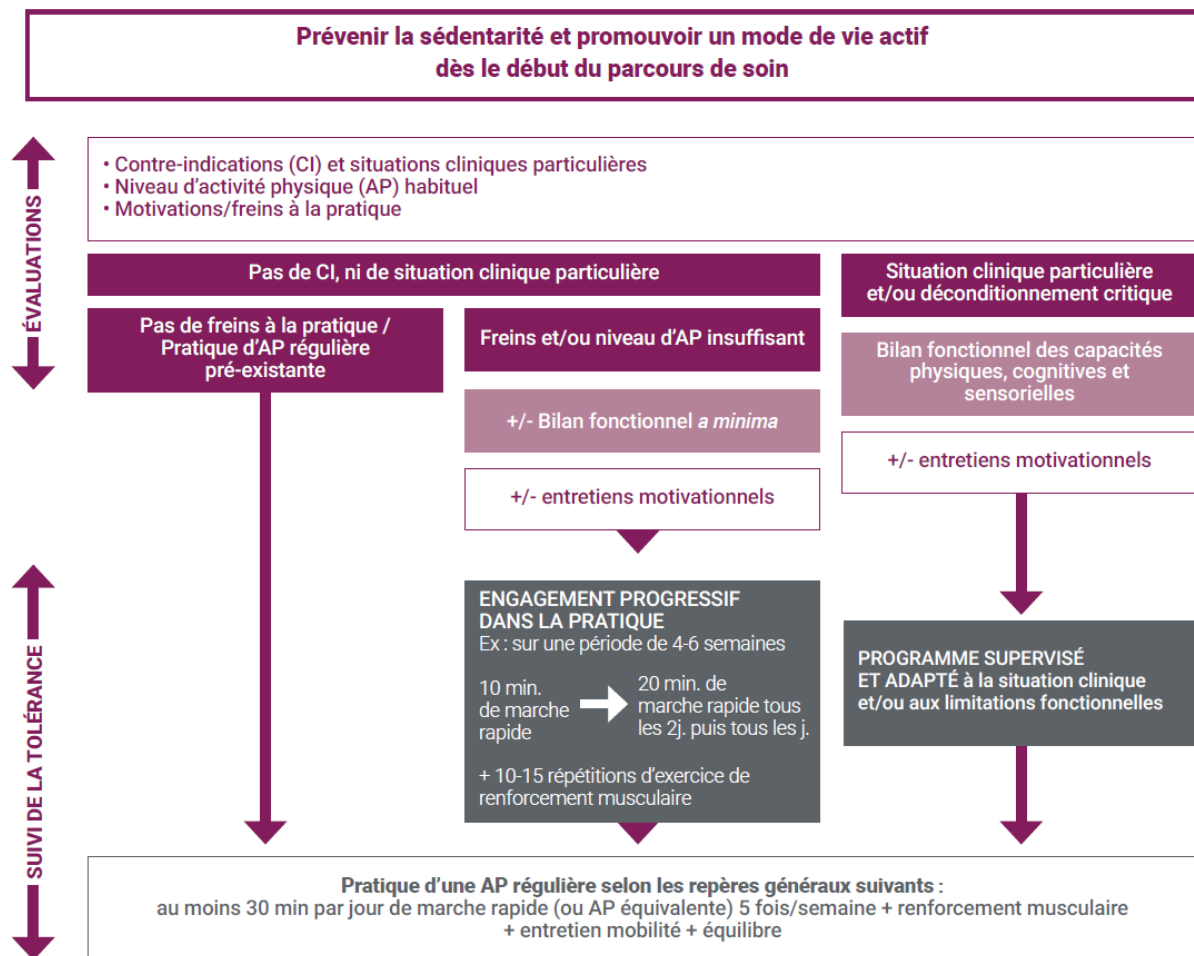


Figure 9 : Modalités de mise en œuvre de la pratique d'activité physique (INCa 2017).

En revanche, la pratique physique est contre-indiquée en cas de fatigue extrême, d'anémie symptomatique (taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl), juste après une chirurgie (respecter un délai de cicatrisation), d'infection sévère en cours d'évolution, de décompensation de pathologie cardiopulmonaire, de lésions osseuses lytiques et de dénutrition sévère. Il s'agit principalement d'évaluer les comorbidités cardiopulmonaires avec facteur de risque cardiovasculaire important, l'ostéoporose avec fragilités osseuses, l'amyotrophie sévère et les neuropathies périphériques avec troubles de la proprioception. Pour autant, la plupart de ces états cliniques sont transitoires et

l'engagement dans une pratique physique peut être envisagée dès lors que le patient retrouve un état stable et que des précautions sont prises.

Un entretien motivationnel comprenant l'évaluation du niveau d'AP (avec l'utilisation d'un questionnaire auto-administré par exemple) permet de connaître le profil du patient et de fixer des objectifs et des conseils adaptés et encourager à un mode de vie plus actif. Cet entretien permet aussi d'identifier les motivations et freins à la pratique pour ajuster les représentations et attentes des patients vis-à-vis de l'exercice. Un bilan fonctionnel des capacités physiques, indispensable dans la mise en place d'un programme d'APA, permet enfin de faire le point sur le déconditionnement physique. Une évaluation après le programme à minima permettra d'observer la progression des patients et d'évaluer l'efficacité du programme.

D'une manière générale, l'intérêt de développer le sentiment d'auto-efficacité (confiance dans ses capacités physiques) et le niveau d'autodétermination des personnes (se sentir à l'origine de son comportement) notamment grâce au recours à la technique de l'entretien motivationnel, et d'ajuster leurs attentes et représentations sur les effets de l'AP (balance bénéfices/risques) apparaissent comme des promoteurs de l'engagement. La contribution de l'entourage proche des patients apparaît également comme un facteur motivationnel important. Enfin, l'intégration de la pratique d'une AP dans le parcours de soin peut faciliter l'engagement des patients. Une information précoce sur la balance bénéfices/risques visant à ajuster les représentations liées à l'AP de chacun permet de lever des barrières individuelles.

Les notions de progression et d'adaptation de la pratique sont absolument essentielles dans la mise en place d'un programme d'APA pour garantir à la fois l'efficacité du programme mais aussi et surtout la sécurité dans la pratique. Le respect du seuil de douleur et de l'évolution de l'état clinique doit être prévu et la perte de repères consécutive de la maladie et de ses traitements doit être prise en compte. Ceci dans l'objectif d'accompagner au mieux chaque patient vers un retour à l'autonomie, éviter les déceptions et les désillusions de certains patients auparavant très actifs et prévenir une intolérance à l'AP. Pour cela, une attention doit être portée aux signes d'intolérance comprenant des douleurs musculaires le matin et persistant dans la journée, une fatigue importante et inhabituelle, une baisse de vigilance ou des endormissements dans la journée par exemple (INCa 2017).

1.3.4 Les preuves d'efficacité en hématologie

L'évaluation de l'efficacité des programmes d'AP peut être catégorisée selon le niveau de preuve : A lorsque les effets sont démontrés par des essais contrôlés randomisés sur des échantillons de taille suffisante ; B lorsque les effets sont rapportés par quelques essais contrôlés randomisés avec des résultats parfois inconsistants ou des petits échantillons ; C pour des résultats provenant d'études non

contrôlées et randomisées ou des études observationnelles ; et D lorsque le niveau de preuve est considéré insuffisant pour être classés dans les catégories A à C (Schmitz et al. 2010). L'*American College of Sports Medicine* (ACSM) considère ainsi que le niveau de preuve est évalué de catégorie B concernant l'amélioration des capacités aérobie et la fatigue que ce soit pendant ou après un traitement par chimiothérapie, chez des patients non greffés (Chang et al. 2008; Cohen et al. 2004; Courneya et al. 2009). Chez les patients ayant été traités par une greffe de cellules souches (autologue et/ou allogénique), que ce soit pendant ou après la greffe, la faisabilité de l'AP en termes de sécurité pour les patients est considérée de catégorie A ; les bénéfices sur les capacités aérobie est évaluée de catégorie C ; et les effets sur la force sont estimés de catégorie C ; par contre, les résultats concernant l'amélioration de la qualité de vie, l'anxiété-dépression et le sommeil sont insuffisants, parfois contradictoires, et ne permettent pas d'établir un niveau de preuve. En effet, la plupart des études ayant mesuré l'anxiété et/ou la qualité du sommeil ne montrent pas d'amélioration après un programme d'AP (Chang et al. 2008; Cohen et al. 2004; Coleman et al. 2003; Courneya et al. 2009; Dimeo et al. 1996).

Le système d'évaluation utilisé dans les revues Cochrane portant sur les essais contrôlés randomisés, repose sur des niveaux de preuve considérés élevé, modéré, faible ou très faible selon la certitude de l'estimation d'un effet. Un niveau de preuve élevé indique que des recherches supplémentaires ne modifieront probablement pas l'estimation d'un effet, alors qu'un niveau de preuve faible ou très faible indique une incertitude liée à l'estimation d'un effet. Une revue systématique Cochrane a mis en évidence les effets de l'AP sur la qualité de vie chez des sujets atteints d'hémopathie maligne avec un nombre d'études assez restreint comparativement aux études réalisées pour les tumeurs solides (sein, prostate, colon, poumon) (Knips et al. 2019). Les résultats suggèrent un niveau de preuve modéré pour la diminution de la fatigue ; et faible ou très faible pour l'amélioration de la qualité de vie. L'amélioration de la qualité de vie globale et du fonctionnement physique est estimée de niveau faible tandis que l'amélioration de l'anxiété et de la dépression est estimée de niveau très faible. Les résultats de cette revue suggèrent qu'il n'y a pas d'effet sur la survie globale et la mortalité mais avec un niveau de preuve là encore faible.

Une revue systématique chez des patients greffés (autogreffe ou allogreffe) relève par ailleurs des effets positifs de l'AP selon les modalités d'exercice sur la qualité de vie, la fatigue et les capacités physiques des patients (Wiskemann 2013). La plupart des études intégrées dans cette revue montrent une amélioration de la qualité de vie globale et du fonctionnement physique contre une détérioration chez les sujets contrôles ; ainsi qu'une amélioration de l'état de fatigue pour les programmes de 3 à 6 mois par rapport aux sujets contrôles. Les programmes réalisés pendant l'hospitalisation montrent une stabilisation de la performance physique chez les sujets participant au programme par rapport aux

sujets contrôles ; et pour les programmes qui se poursuivent après l'hospitalisation, les résultats montrent une amélioration des capacités physiques et notamment de la capacité aérobie. Les effets de l'AP sur la composition corporelle sont variables selon les études (Coleman et al. 2003; Courneya et al. 2009; Hayes et al. 2003) et certains résultats révèlent des effets possibles sur l'amélioration de la fonction immunitaire avec une diminution de la période de neutropénie et une augmentation du nombre de lymphocytes (Cunningham et al. 1986; Kim and Kim 2005). Pour toutes ces études, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Cette revue systématique amène à conclure que l'entraînement en aérobie et/ou en résistance peut induire des processus d'adaptation physiques bénéfiques et contribuer à atténuer les complications et les effets secondaires des patients greffés (Wiskemann 2013).

En conclusion, les effets de l'AP sur la qualité de vie sont très variables selon les modalités d'exercice avec des effets plutôt positifs sur le fonctionnement physique et la fatigue mais plus discutables sur l'anxiété, la dépression et la qualité du sommeil. Il semblerait ainsi que les programmes d'au moins 6 semaines, comportant 2 à 5 séances par semaine d'au moins 30 minutes chacune, et combinant un réentraînement en aérobie et en résistance à intensité modérée (12 à 14 sur l'échelle de Borg correspondant à 70-80% de la FC maximale) soient les plus efficaces, surtout s'ils sont démarrés pendant l'hospitalisation (Schmitz et al. 2010; Wiskemann and Huber 2008). Les effets attendus d'un programme d'AP suivant ces recommandations sont une stabilisation des capacités aérobie et de la force musculaire pendant l'hospitalisation avec une diminution de la période d'aplasie et une amélioration du profil immunitaire. Pour un programme mis en place après-greffe, une amélioration des performances physiques est attendue (Wiskemann and Huber 2008). La qualité de vie étant un concept relatif et difficile à évaluer, des auteurs suggèrent d'objectiver la récupération des patients par un marqueur biologique et d'étudier les mécanismes physiologiques sous-jacents (Wiskemann 2013). Nous proposons donc d'objectiver la récupération post-cancer par une mesure de la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) qui permet une exploration indirecte de la fonction autonome.

Tableau 1: Principaux résultats de l'efficacité de l'activité physique en hématologie

ETUDES		PROGRAMMES	RÉSULTATS
ACSM <i>Schmitz et al., 2010</i>	Patients non-greffés 3 ECR - 9 à 35 sujets 1 ECR - 122 sujets	• Entraînement aérobie et/ou en résistance	- Capacités aérobies et fatigue (catégorie B) - Qualité de vie / Anxiété - dépression / Sommeil (résultats insuffisants)
	Patients greffés 10 études - 12 à 35 sujets 1 ECR – 100 sujets	• Pendant et/ou après hospitalisation	- Sécurité (catégorie A) - Capacités aérobie et force (catégorie C) - Qualité de vie et fatigue (catégorie C) - Anxiété – dépression / Sommeil (résultats insuffisants)
Revue Cochrane <i>Knips et al., 2019</i>	18 ECR 1892 sujets	• Entraînement aérobie et/ou en résistance • 3 semaines à 6 mois • 2 à 7 x/sem • Avant / pendant / après hospitalisation	- Fatigue (modéré) - Qualité de vie globale (faible) : - Fonctionnement physique (faible) - Anxiété (très faible) - Dépression (très faible) - - Pas d'effets sur la survie globale et la mortalité (faible)
Revue systématique <i>Wiskeman, 2013</i>	23 études cliniques / 29 publications 1177 sujets greffés	• Entraînement aérobie et/ou en résistance • 6 semaines à 1 an • 3 à 7 x/sem • Pendant et/ou après hospitalisation	- Amélioration de la qualité de vie globale et du fonctionnement physique - Amélioration de l'état de fatigue pour les programmes d'au moins 12 semaines. - Maintien ou amélioration des capacités physiques selon que le programme soit réalisé pendant ou après l'hospitalisation.

ECR : Essai(s) Contrôlé(s) Randomisé(s)

PARTIE 2 : LA VFC, UN INDICATEUR DE L'ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE

2.1 REGULATION DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE

La régulation du débit cardiaque et la gestion des échanges gazeux représentent les principaux enjeux de la circulation et de la respiration. En effet, la partie gauche du cœur assure la pompe cardiaque de la circulation systémique, c'est-à-dire le réseau sanguin qui irrigue les tissus et les organes ; tandis que la partie droite du cœur assure la pompe de la circulation pulmonaire qui permet au sang de se recharger en dioxygène (O₂) et de se décharger en dioxyde de carbone (CO₂) au niveau des alvéoles pulmonaires. Au repos, les territoires les plus irrigués sont les tissus et les organes impliqués dans les fonctions de restauration et de récupération (viscères essentiellement), alors qu'à l'exercice les muscles, le cœur et la peau deviennent prioritaires. Le cerveau quant à lui a besoin d'un débit sanguin constant que la fonction cardio-vasculaire assure en toutes circonstances. Le débit cardiaque dans la circulation systémique dépend de trois facteurs : la précharge qui correspond à la quantité de sang entrant dans le myocarde, directement dépendante du retour veineux au niveau de l'oreillette droite ; la contractilité du myocarde ; et la postcharge, c'est-à-dire l'ensemble des résistances qui vont s'opposer à l'éjection du sang dans la circulation systémique. Les branches sympathique et parasympathique du Système Nerveux Autonome (SNA) et le système nerveux intrinsèque du cœur sont responsable de la régulation de ces différents paramètres (Marieb and Laurendeau 2005).

2.1.1 Innervation intrinsèque du cœur

Le myocarde possède des propriétés pacemaker assurées par un tissu nerveux qui lui est propre et qui a la capacité de s'auto-dépolariser indépendamment d'une commande centrale. Le tissu nodal est en effet composé de cellules cardionectrices qui ont des propriétés électriques automatiques leur permettant de se dépolariser et de propager cette dépolarisation à l'ensemble du myocarde. Il est constitué du nœud sinusal au niveau de l'oreillette droite, du nœud auriculo-ventriculaire situé sur la jonction entre les oreillettes et les ventricules, ainsi que du faisceau de His et des fibres de Purkinje au niveau des ventricules. Les cellules cardionectrices du nœud sinusal sont responsables de la genèse des potentiels d'action à l'origine de la contraction des fibres musculaires cardiaques, les cardiomyocytes (Figure 10). Cette dépolarisation se propage ensuite dans les oreillettes et entraîne leur contraction simultanée (onde P). Le nœud auriculo-ventriculaire permet la transmission du message nerveux des oreillettes aux ventricules au travers d'un anneau fibreux non conducteur (segment PQ). C'est pendant ce délais d'action que les oreillettes expulsent l'intégralité du volume sanguin dans les ventricules et finalisent leur remplissage. Le message nerveux est ensuite conduit à

l'apex du cœur par le faisceau de His puis à l'ensemble des ventricules par les fibres de Purkinje, provoquant la contraction des deux ventricules (complexe QRS) puis leur repolarisation (onde T). Le tissu nodal, par la production et la conduction de l'influx nerveux, est ainsi responsable de la coordination de la contraction des différentes cavités du cœur.

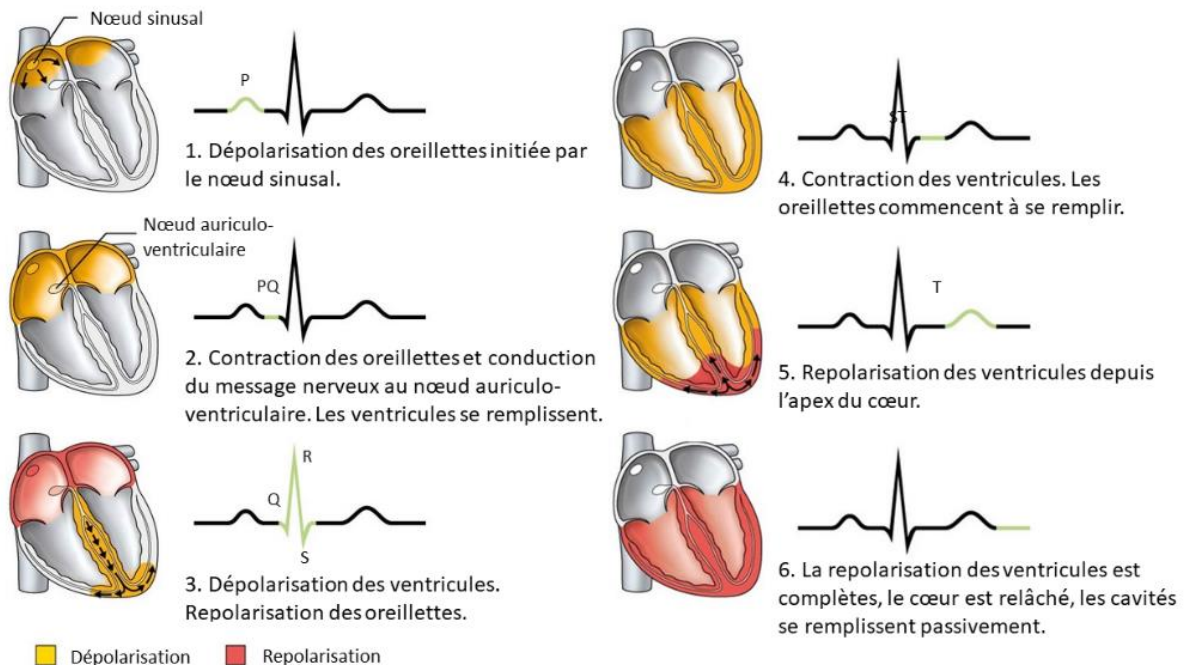


Figure 10 : La conduction du message nerveux lors d'une révolution cardiaque et le couplage excitation-contraction.

Le rythme du nœud sinusal spontané, indépendamment de tout autre facteur pouvant l'influencer, est d'environ 100 à 110 bpm. Si les cellules du nœud sinusal ne peuvent plus s'auto-dépolariser, le nœud auriculo-ventriculaire est capable de prendre le relais à un rythme un peu plus lent, de l'ordre de 40 bpm. Le rythme sinusal, relativement constant, est modulé par l'innervation riche du SNA sur les cellules excitables du cœur à l'origine de la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC).

2.1.2 Innervation extrinsèque du cœur

Efférences parasympathiques

Au niveau cardiaque, l'activité parasympathique est relayée par le nerf vague (X) qui projette des terminaisons nerveuses sur les cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire du tissu nodal (Figure 11). Au niveau central, les axones des fibres parasympathiques cardiaques du nerf vague proviennent du noyau ambigu et du noyau moteur du vague situés au niveau bulbaire du tronc cérébral. En périphérie, ces fibres constituent les rameaux cardiaques cervicaux et le plexus cardiaque, puis se terminent sur le tissu nodal du cœur. Les fibres parasympathiques préganglionnaires myélinisées à destinée cardiaque font synapses avec les fibres postganglionnaires amyélinisées dans

les ganglions muraux des parois postérieures de l'oreillette droite et du sillon auriculo-ventriculaire. L'innervation par les fibres parasympathiques est particulièrement dense au niveau des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire et très peu présente au niveau des ventricules.

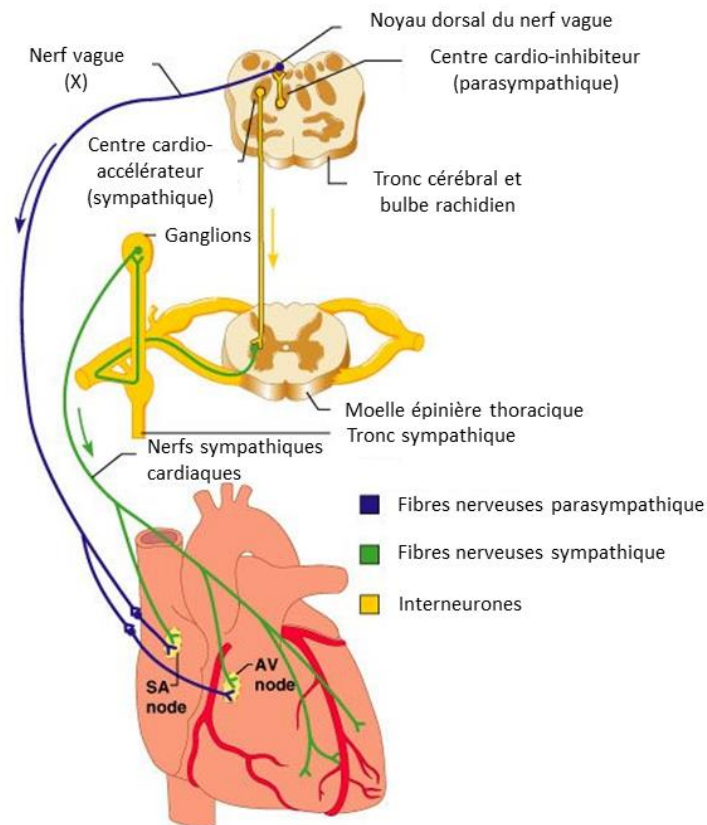


Figure 11 : Innervation autonome du Cœur. SA node: Nœud sinusal; AV node: nœud auriculo-ventriculaire (Marieb and Laurendeau 2005).

Le Système Nerveux Parasympathique (SNP) assure principalement la récupération et la restauration des fonctions physiologiques de l'organisme et prédomine au repos. L'innervation parasympathique du cœur est en particulier responsable d'un ralentissement du rythme cardiaque (frein vagal) et d'une diminution de l'excitabilité du tissu nodal par allongement de la période réfractaire entre deux potentiels d'action. Au repos, le rythme sinusal est ralenti par le tonus parasympathique, ramenant le rythme sinusal initialement de l'ordre de 110 bpm à une fréquence cardiaque de repos autour de 60 à 80 bpm.

Le neurotransmetteur du SNP est l'acétylcholine (ACH), libérée par les fibres préganglionnaires et post-ganglionnaires (Figure 12). Les fibres post-ganglionnaires captent l'acétylcholine par des récepteurs cholinergiques de type nicotinique qui ont une fonction excitatrice. En revanche, les cellules cibles captent l'acétylcholine grâce à des récepteurs cholinergiques de type muscarinique (M2) ayant des effets soit excitateurs, soit inhibiteurs.

Efférences sympathiques

Au niveau cardiaque, l'activité sympathique est contrôlée par le centre vasomoteur situé dans la partie rostro-ventro-latérale du bulbe rachidien. Les fibres sympathiques transitent dans la corne inter-médio-latérale des segments thoraciques de T1 à T12 de la moelle épinière et innervent le cœur, le réseau vasculaire et la glande médullosurrénale. Le SNS est mis en jeu pour répondre à un stress physiologique, c'est-à-dire une perturbation nécessitant l'adaptation physiologique des fonctions autonomes. Les principales actions sympathiques permettent de réguler la pression artérielle, le débit sanguin, la ventilation ainsi que la mise en jeu des voies métaboliques.

Innervation sympathique cardiaque : L'activité sympathique à destinée cardiaque est conduite par les nerfs cardiaques dont les neurones sont issus de la moelle épinière des segments thoraciques de T1 à T4 au niveau central (Figure 11). Les fibres sympathiques préganglionnaires myélinisées atteignent la chaîne ganglionnaire du tronc sympathique par les rameaux communicant blanc. Ces fibres font synapse avec les fibres post-ganglionnaires amyélinisées au niveau des ganglions du tronc sympathique et rejoignent les nerfs cardiaques par les rameaux communicant gris. De même que l'innervation parasympathique, les fibres post-ganglionnaires sympathiques se terminent au niveau des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire. Par contre, les terminaisons nerveuses sympathiques sont très présentes au niveau des cardiomyocytes des ventricules. Un stimulus sympathique du cœur est responsable d'une accélération du rythme cardiaque, d'une augmentation de la force de contraction des ventricules et de l'excitabilité du tissu nodal. Les récepteurs β -adrénergiques de type β -1 sont très denses au niveau du cœur, ils sont responsables de la stimulation du myocarde et de l'augmentation du métabolisme des tissus.

Innervation sympathique vasculaire : Le Système Nerveux Sympathique (SNS), contrairement au SNP, intervient dans la régulation de la vasomotricité en assurant la double fonction de vasodilatation et de vasoconstriction par la modulation du tonus sympathique de base et selon la typologie des récepteurs localisés au niveau des muscles lisses des artères et des veines (Figure 12). L'activité sympathique permet ainsi de redistribuer le débit sanguin en restreignant l'irrigation de certains territoires non-prioritaires au profit d'autres. Cette double action est possible grâce à des récepteurs spécifiques adrénergiques sensibles à la noradrénaline au niveau des muscles lisses des vaisseaux sanguins. Les récepteurs α -adrénergiques de type α -1 sont responsables d'une vasoconstriction tandis que les récepteurs de type α -2 sont responsables d'une vasodilatation. De plus, des récepteurs β -2 sont très nombreux au niveau vasculaire et bronchique, ils provoquent le relâchement des muscles lisses au niveau des bronches et des vaisseaux sanguins irrigant les muscles squelettiques notamment.

Fonction neuroendocrine de la médullosurrénale : La glande surrénale est considérée comme un ganglion modifié du SNS. Elle est innervée directement par des fibres préganglionnaires myélinisées mais elle a la particularité de libérer ses neurotransmetteurs directement dans le sang, lui conférant une fonction dite neuroendocrine. En effet, la libération d'hormones catécholaminergiques (adrénaline et noradrénaline) contribue à renforcer l'action du SNS. Il est considéré que la médullosurrénale libère environ 80% d'adrénaline (A) et 20% de noradrénaline (NA).

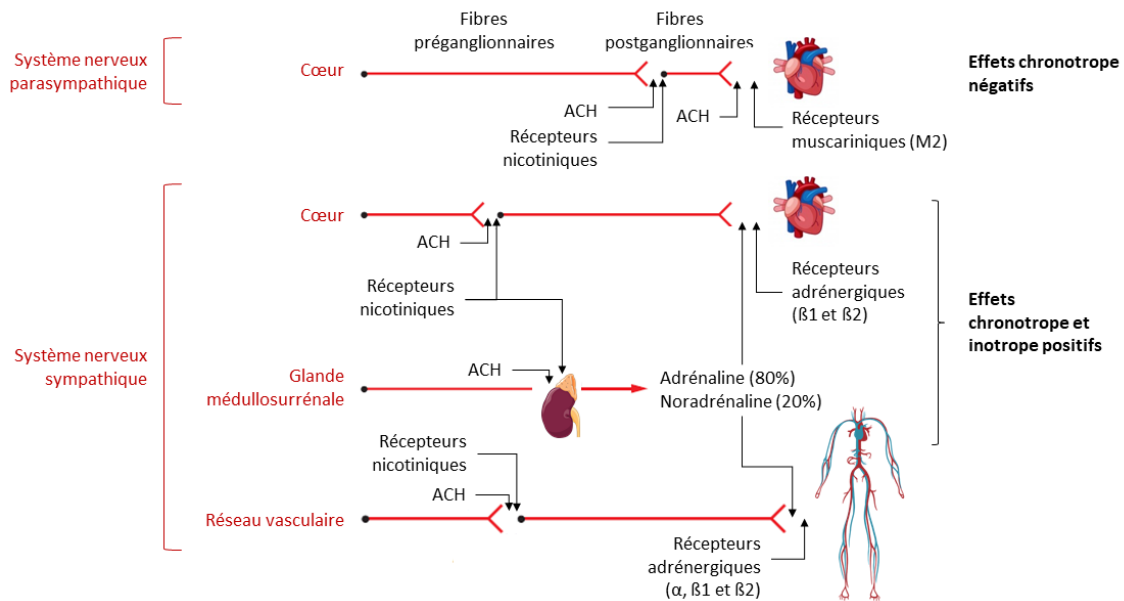


Figure 12 : Neurotransmetteurs et récepteurs spécifiques de l'activité sympathique et parasympathique.

Effets combinés sympathiques et parasympathiques sur le cœur

L'activité électrique du cœur produite intrinsèquement par le nœud sinusal subit l'influence continu du SNA médiée par l'activité combinée du SNP et du SNS qu'on appelle communément la balance sympatho-vagale. L'interruption de l'activité autonome sur le cœur par blocage pharmacologique a montré la disparition presque totale de la variabilité du rythme sinusal, reflétant ainsi la contribution du SNA dans la régulation de l'activité cardiaque (Akselrod et al. 1981; Pomeranz et al. 1985). D'autres études sur le cœur dénervé chez des patients transplantés cardiaques ont confirmé ces résultats (Bernardi et al. 1989; Guzzetti et al. 1996). L'équilibre dynamique entre le SNS et le SNP est en effet à l'origine de patterns cardiaques variés, destinés à adapter l'activité cardiaque pour assurer les besoins de l'organisme. Les oscillations du rythme cardiaque illustrent ainsi les interactions complexes entre les deux branches du SNA (Mouro et al. 2007).

L'inhibition réciproque des systèmes sympathique et parasympathique permet par ailleurs d'optimiser leurs actions puisque la mise en jeu de l'un va entraîner l'inhibition de l'autre (Malliani 2000). Au niveau du tronc cérébral, des interactions entre les centres nerveux sympathiques et parasympathiques permettent des modulations de la co-activation de ces deux systèmes. Au niveau périphérique, l'activité parasympathique inhibe la libération de noradrénaline par la stimulation de récepteurs de type M2 situés au niveau pré-synaptique des terminaisons nerveuses sympathiques ; et réciproquement, l'activité sympathique inhibe la libération d'ACH grâce à des récepteurs adrénergiques de type α -1 situés aussi au niveau pré-synaptique des terminaisons vagues. D'autres mécanismes post-synaptiques au niveau de la membrane des cellules cibles peuvent également produire des effets inhibiteurs du SNP sur le SNS. Au niveau du cœur, les effets de l'ACH sont globalement prédominants par rapport aux effets de la NA sur le nœud sinusal, ce qui s'explique par un nombre de récepteurs adrénergiques moins importants comparativement aux récepteurs muscariniques cardiaques.

Les interactions entre les deux branches du SNA ne sont toutefois pas toujours réciproques. L'activité concomitante du SNS et du SNP peuvent parfois se potentialiser, et il arrive que la réponse vagale soit d'autant plus marquée que le tonus sympathique soit élevé. Il s'agit alors d'une augmentation dite bidirectionnelle intervenant dans la régulation de l'activité cardiaque (Kawada et al. 1996). Certaines stimulations du Système Nerveux Central (SNC) peuvent également générer des patterns d'activité autonome cardiaque différents où l'activité de l'un augmente et l'autre diminue, ou bien les deux activités augmentent (Koizumi, Terui, and Kollai 1985).

Le délai d'action entre la modification de l'activité nerveuse et la modification de la fréquence cardiaque n'est pas le même pour le SNP que pour le SNS. Les modulations de la fréquence cardiaque produites par l'activation du SNP sont plus rapides que celles produites par l'activation du SNS. Cette différence de vitesse d'exécution de l'activité nerveuse résulte essentiellement du fait que les fibres préganglionnaires myélinisées qui ont une vitesse de conduction plus rapide sont plus longues pour le SNP que pour le SNS (Koizumi et al. 1985).

Des études par blocage pharmacologique de l'activité sympathique (propanolol) ou parasympathique (atropine) ont permis d'identifier les mécanismes de régulation du SNA sur l'activité cardiaque (Figure 13) (Bootsma et al. 2003; Elghozi and Julien 2007). L'effet le plus connu est l'**effet chronotrope** par lequel le SNS entraîne un redressement de la pente de la phase de dépolarisation du potentiel d'action réduisant la durée du cycle cardiaque et provoquant une accélération du rythme cardiaque. A l'inverse, le SNP a pour effet de ralentir la phase de dépolarisation qui se traduit par une pente plus douce du potentiel d'action et ainsi un ralentissement de la fréquence cardiaque. L'innervation des fibres

contractiles des ventricules, par le SNS très majoritairement, lui permet d'agir directement sur leur force de contraction, on parle de l'**effet inotrope** du SNS. Le SNP n'ayant que peu de terminaisons nerveuses au niveau des ventricules, ses effets inotropes sont considérés comme négligeables. La force de contraction du cœur dépend directement du degré d'étirement des fibres myocardiques. Cet étirement favorise la création des ponts actine-myosine et optimise le recrutement de ces fibres dans la contraction. Le ventricule se contracte d'autant plus efficacement qu'il est rempli, c'est l'**effet Starling**, appelé aussi « loi fondamentale du cœur ». Le SNP, en augmentant la tension au repos (**effet tonotrope**) et la relaxation (**effet lusitrope**) de la fibre myocardique, potentialise l'effet Starling et participe à l'augmentation de la force de contraction du cœur. La transmission de l'influx nerveux des oreillettes aux ventricules est déterminée par des résistances électriques variables entre les cellules du tissu nodal. Ces résistances résultent d'une stimulation sympathique (augmente la vitesse de conduction) ou parasympathique (ralentit la vitesse de conduction) ; il s'agit de l'**effet dromotrope**. Il existe aussi un **effet dit bathmotrope** au niveau de l'excitabilité des cellules du tissu nodal par variation de la période réfractaire, mais il semblerait que celui-ci soit moins marqué d'un point de vue macroscopique.

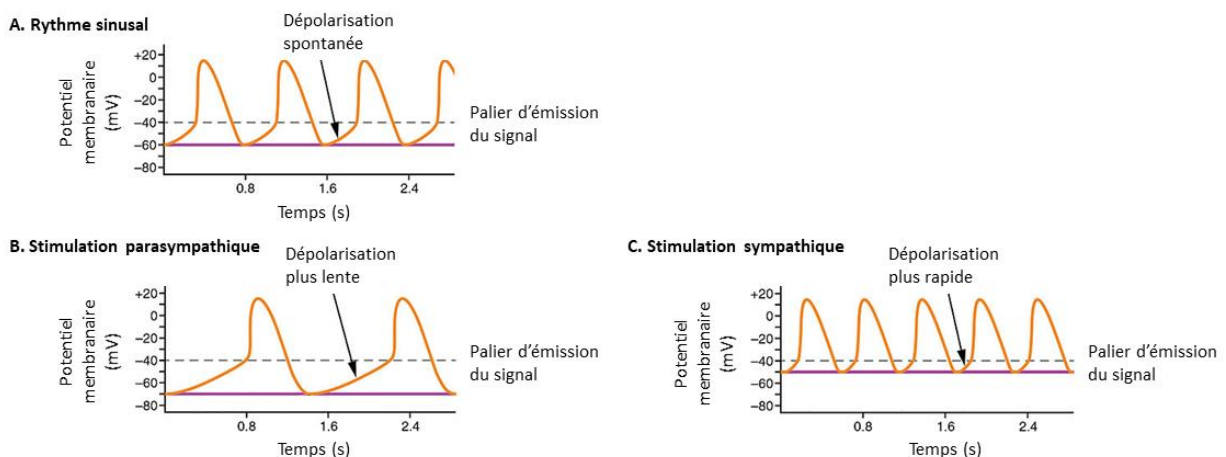


Figure 13 : Effets chronotropes induits par une stimulation parasympathique (B) et une stimulation sympathique (C) sur le rythme sinusal (A).

Même si l'activité cardiaque est sous l'influence continue de l'activité électrique du SNA, d'autres mécanismes à plus long-terme peuvent moduler son activité. Le système hormonal a en effet la capacité de réguler la pression artérielle par le biais de la vasopressine (hormone antidiurétique), du système rénine-angiotensine et du peptide natriurétique. En modulant la pression artérielle, ces hormones agissent indirectement sur le rythme cardiaque en mettant en jeu le baroréflexe (Voir partie 2.2.2, p.63).

2.2 FACTEURS DE REGULATION DE L'ACTIVITE CARDIAQUE

2.2.1 Le contrôle central

L'intégration et la régulation des processus physiologiques reposent sur une communication dynamique et continue entre le cerveau et la périphérie, médiée par le SNA (Figure 14). Le contrôle de l'activité cardiaque est responsable d'une irrégularité physiologique de la fréquence cardiaque appelée Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) qui reflète la mise en jeu des mécanismes de régulation de l'activité cardiaque. Les mécanismes de régulation de la Fréquence Cardiaque (FC) dépendent donc d'une part des efférences sympathiques et parasympathiques décrites précédemment, et d'autre part des afférences sensorielles et neurovégétatives provenant des récepteurs localisés au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins et des poumons. Ces afférences sont intégrées par un réseau complexe de neurones faisant intervenir des structures corticales et sous-corticales impliquées dans le traitement de l'information afférente et la production d'une réponse intégrative adaptée (Ruiz Vargas et al. 2016; Sklerov, Dayan, and Browner 2018).

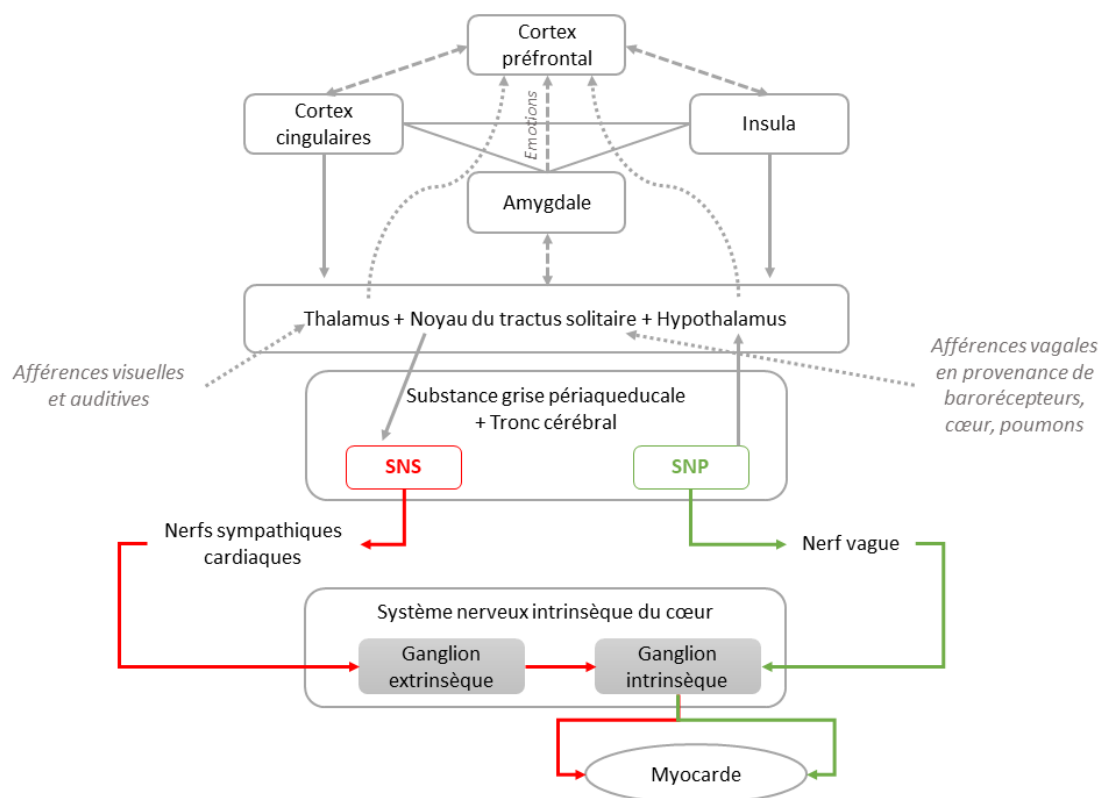


Figure 14 : Contrôle central de l'activité cardiaque (Fatisson, Oswald, and Lalonde 2016).

L'utilisation de la neuroimagerie fonctionnelle a permis de mettre en lumière les différentes structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'activité cardiaque. Le réseau central autonome est impliqué dans les fonctions basales du SNA, il est constitué de trois structures fondamentales : l'insula, l'amygdale et les cortex cingulaires antérieurs (Beissner et al. 2013). Ce réseau pourrait s'étendre à

d'autres structures qui participent également à la régulation de l'activité autonome telles que l'hypothalamus, le thalamus, le cortex préfrontal, ou encore l'hippocampe et le cervelet. Ces différentes structures ont vocation à intégrer d'une part l'information sensorielle et neurovégétative ascendante et d'autre part à produire une réponse adaptative en modulant l'activité du SNA (Sklerov et al. 2018). Même si l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle s'est avérée très utile dans l'étude du contrôle central de l'activité cardiaque, des précautions doivent être prises dans l'interprétation des résultats au regard des protocoles utilisés, des tâches réalisées par les sujets pendant les mesures et de la taille des échantillons. La contribution des différentes structures cérébrales selon le contexte (tâches motrices ou cognitives, stimulations sensorielles), leur rôle ainsi que la latéralisation dans le contrôle de l'activité cardiaque sont encore mal compris et restent encore à préciser (Ruiz Vargas et al. 2016).

L'activité de ce réseau s'organise sur trois niveaux : le cerveau antérieur, le tronc cérébral et la moelle épinière (Sklerov et al. 2018). Le cerveau antérieur comprend l'hypothalamus, reconnu pour son rôle majeur dans l'intégration de l'activité neurovégétative et identifié comme le principal centre d'intégration du SNA ; le thalamus également très impliqué dans l'intégration des informations sensorielles et neurovégétatives ; ainsi que l'amygdale, l'insula et les cortex cingulaires qui sont associés au système limbique et impliqués dans la gestion des émotions (Ruiz Vargas et al. 2016). Le cortex préfrontal contribuerait à la régulation de la FC lors de tâches cognitives ou émotionnelle (Thayer et al. 2012). Au niveau du tronc cérébral, la substance grise périaqueducale, la formation réticulée et en particulier la partie rostro-ventrale du bulbe rachidien qui contient les centres nerveux supérieurs cardiovasculaires participent à la régulation de la FC. Parmi eux, le noyau ambigu et le noyau dorsal du nerf vague contiennent les noyaux des neurones préganglionnaires parasympathiques tandis que les noyaux des neurones préganglionnaires sympathiques sont situés dans la partie rostro-ventro-latérale du bulbe rachidien. Le Noyau du Tractus Solitaire (NTS) assure le relais entre le cerveau antérieur et la moelle épinière. Celle-ci conduit les fibres nerveuses sympathiques à destination cardiaque entre le SNC et les cellules cibles du cœur, des vaisseaux sanguins et de la glande mésentérique.

2.2.2 La régulation de la pression artérielle et le baroréflexe

La régulation de la pression artérielle permet d'assurer l'irrigation sanguine du cerveau et des différents tissus et organes, irrigation nécessaire à leur fonctionnement selon les exigences de notre milieu intérieur et de notre environnement. Elle repose essentiellement sur une adaptation à court-terme de la fréquence cardiaque, de la force de contraction du cœur et des résistances périphériques. Ces adaptations sont médiées par l'activation du SNS et du SNP, mis en jeu via l'arc réflexe entre les barorécepteurs du cœur et des vaisseaux d'une part et les centres nerveux supérieurs cardiovasculaires du tronc cérébral d'autre part : il s'agit du baroréflexe (Figure 15). Ces

barorécepteurs sensibles à l'étirement sont situés dans la paroi de la crosse aortique et du sinus carotidien, et sur le réseau veineux de retour dans la paroi de l'oreillette droite. Ces barorécepteurs transmettent des messages nerveux afférents en continu via le nerf de Hering qui emprunte le trajet du nerf glossopharyngien (IX) et le nerf de Ludwig-Cyon qui emprunte le trajet du nerf vague (X). Ces fibres se terminent au niveau du NTS et font synapse avec des neurones secondaires qui déchargent à des fréquences plus rapides ou plus lentes selon la distension des barorécepteurs. Ces impulsions vont stimuler le noyau ambigu, le noyau dorsal du vague et les noyaux des nerfs sympathiques qui régulent l'activité du SNS et du SNP sur le système cardiovasculaire (Guyenet 2006).

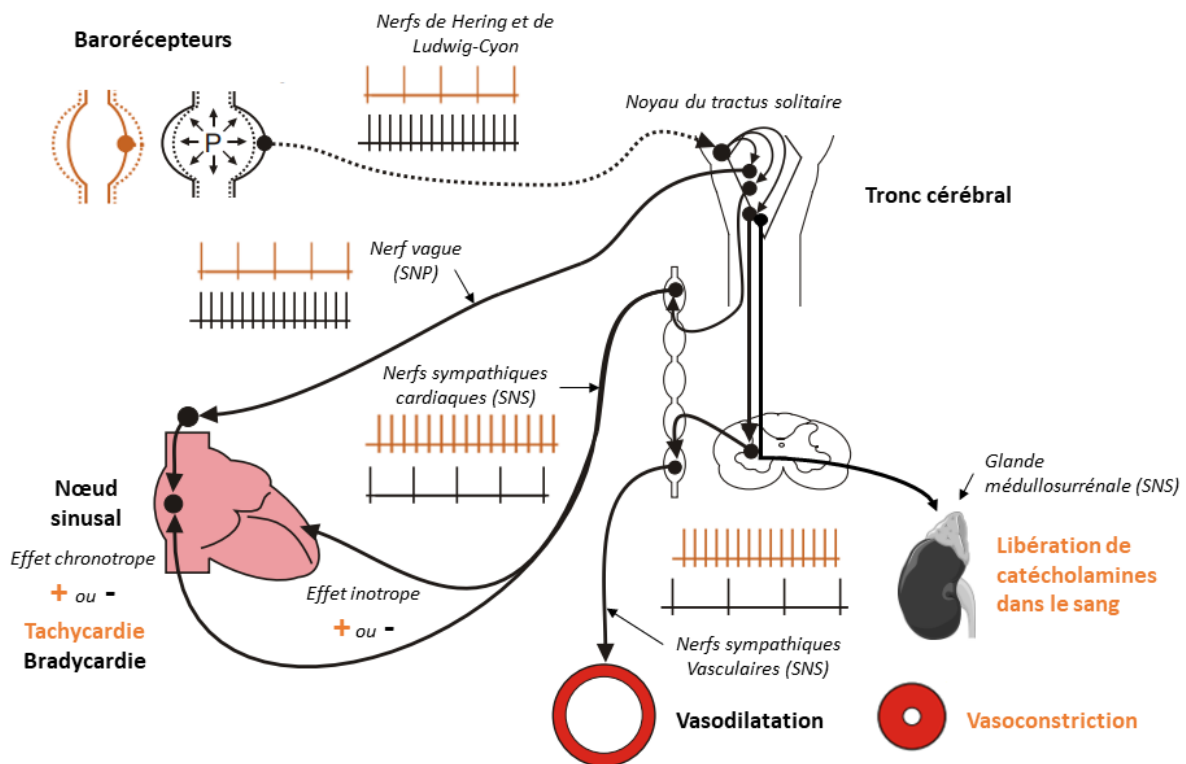


Figure 15 : Mise en jeu du baroréflexe dans la régulation de la pression artérielle. Les barorécepteurs étirés produisent une bradycardie et une vasodilatation par activation du SNP et inhibition du SNS (en noir) ; inversement, le relâchement des barorécepteurs produit une tachycardie et une vasoconstriction par activation du SNS et inhibition du SNP (en orange).

A l'état basal, les afférences des barorécepteurs exercent une stimulation permanente sur le NTS provoquant à la fois une activation du noyau dorsal du vague et une inhibition de la voie sympathique, à l'origine d'une bradycardie et d'une vasodilatation maintenues au repos (Lanfranchi and Somers 2002). Lorsque la pression artérielle augmente, cet effet est majoré pour ramener la pression artérielle à des valeurs basales. A l'inverse, toute diminution de la pression artérielle provoque une diminution de l'influx nerveux sur le NTS qui va inhiber les efférences du vague et stimuler la voie sympathique pour rétablir la pression artérielle. Cela se traduit par une tachycardie, une augmentation de la force de contraction des ventricules et une augmentation des résistances périphériques par

vasoconstriction. L'augmentation des résistances périphériques a pour conséquence d'augmenter la pression veineuse de retour (précharge) ce qui a pour effet d'augmenter le volume d'éjection systolique. De plus, l'activation de la voie sympathique va produire une libération de catécholamines dans le sang qui seront captées par les récepteurs de type β -adrénergique au niveau du cœur et participer au rétablissement de la pression artérielle (Guyenet 2006).

Plusieurs facteurs ont des effets sur la régulation de la pression artérielle et l'intervention du baroréflexe. Parmi eux le réflexe orthostatique, mis en jeu lors du passage à la position debout, active le baroréflexe pour contrebalancer les effets d'une chute de la pression artérielle résultante de la gravité. Le baroréflexe doit rétablir très rapidement la pression artérielle pour redistribuer le débit sanguin dans l'ensemble du corps et maintenir l'irrigation du cerveau, il s'agit de la loi de Marey (Jaffe, Fung, and Behrman 1994; Saul et al. 1991). La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont donc naturellement plus basses en position couchée qu'en position debout (Figure 16).

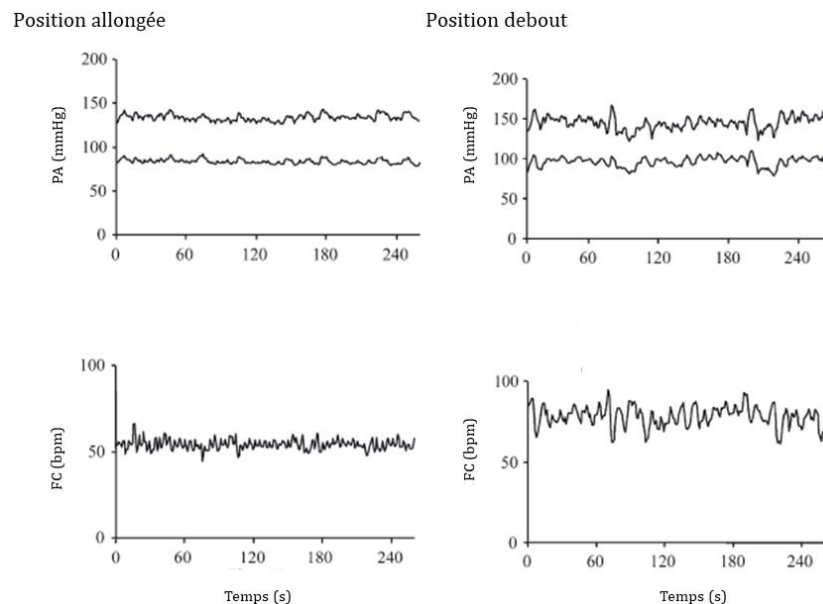


Figure 16 : Orthostatisme et activation du baroréflexe lors du passage à la position debout. On observe une élévation de la fréquence cardiaque (FC) et une régulation plus importante de la pression artérielle (PA).

D'autre part, l'activité du baroréflexe fluctue au cours de la journée, avec une activité plus faible la nuit que le jour et diminue naturellement avec l'âge (Parati et al. 1988). L'étalonnage du baroréflexe est revu à la hausse dans le cas d'une hypertension artérielle chronique (Korner 1989) et à l'exercice pendant lequel le baroréflexe maintiendra une pression artérielle plus élevée qu'au repos pour répondre aux besoins induits par l'activité musculaire (Norton et al. 1999). D'autres mécanismes peuvent aussi intervenir à plus long-terme dans la régulation de la pression artérielle, tels que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ou encore la concentration en monoxyde d'azote libérée par les cellules endothéliales dans la paroi des vaisseaux sanguins provoquant une

vasodilatation (Guyenet 2006; Ketch et al. 2002; Lanfranchi and Somers 2002). Une insuffisance du baroréflexe se traduit par une variabilité plus grande de la pression artérielle, qui n'est plus régulée par celui-ci, et une élévation de la pression artérielle moyenne puisque le rôle freinateur du baroréflexe dû au tonus parasympathique au repos n'est plus maintenu (Robertson et al. 1993). La défaillance du baroréflexe peut donc être responsable tant d'une hypertension artérielle que d'hypotensions orthostatiques.

2.2.3 L'arythmie sinusale respiratoire

La régulation de la ventilation assure principalement l'oxygénation et l'élimination du gaz carbonique du sang et des cellules, elle est ainsi étroitement liée à la circulation. La respiration est une activité motrice, rythmique et automatique qui s'adapte en fonction des besoins métaboliques selon plusieurs facteurs : l'augmentation de la consommation cellulaire d'O₂ (par exemple lors d'un exercice physique), l'augmentation de la concentration en CO₂ ou encore la diminution du pH sanguin ou céphalo-rachidien (par exemple lors d'acidoses métaboliques). Des centres nerveux bulbaires et pontins, au niveau du tronc cérébral, assurent l'automatisme et la régulation de la ventilation ainsi que les transitions entre inspiration et expiration.

Le groupe respiratoire ventral est responsable de la production du rythme respiratoire par les neurones du complexe Pré-Botzinger qui présentent une capacité autorythmique spontanée. Le groupe respiratoire dorsal et le NTS ont une partie de leurs corps cellulaires en commun, ils intègrent les afférences cardiovasculaires et pulmonaires véhiculées par le nerf vague et produisent des efférences motrices qui conduisent à la contraction des muscles inspiratoires. C'est l'arrêt progressif de la contraction des muscles inspiratoires qui induit la phase expiratoire, naturellement passive. Les noyaux du groupe respiratoire pontin à un niveau supérieur ont un rôle régulateur en inhibant les noyaux du groupe dorsal ce qui permet d'assurer les transitions entre inspiration et expiration.

Ces centres sont eux-mêmes sous l'influence du cortex cérébral qui permet de modifier volontairement le rythme et/ou l'amplitude de la ventilation. Le contrôle par voie réflexe de la ventilation met en jeu des chémorécepteurs situés au niveau périphérique (aorte et carotide), mais également au niveau central (liquide céphalo-rachidien). Ces chémorécepteurs spécialisés sont sensibles à la pression partielle en O₂ et en CO₂ (hyper ou hypocapnie) ou au pH sanguin et céphalo-rachidien. Des mécanorécepteurs sensibles à la pression pulmonaire et artérielle d'autre part, transmettent une information afférente via le nerf vague, dont la stimulation sur les centres pontiques va permettre l'ajustement du rythme et de l'amplitude de la ventilation.

Au niveau central, une interaction directe entre les centres nerveux bulbaires cardiovasculaires et respiratoires d'une part (Badra et al. 2001), et l'intégration des afférences provenant des poumons sur

le noyau dorsal du nerf vague (Taha et al. 1995) d'autre part, affectent directement la régulation du rythme cardiaque. Des interactions bidirectionnelles entre les centres nerveux supérieurs respiratoires et cardiovasculaires sont ainsi le reflet d'un couplage cardio-ventilatoire désignant les effets régulateurs de l'un sur l'autre (Dick and Morris 2004).

L'alternance entre l'inspiration et l'expiration entraîne ainsi une modulation du rythme cardiaque à médiation vagale respectivement par l'inhibition et la levée de l'inhibition du SNP appelée Arythmie Sinusale Respiratoire (ASR). Mais, des observations sur le cœur dénervé (Bernardi et al. 1989) ou après le blocage des récepteurs du SNS et du SNP (Saul et al. 1991) montrent la persistance d'oscillations, ce qui suggère que la mécanique ventilatoire elle-même influence la FC. La diminution de la pression intrathoracique par abaissement de la coupole diaphragmatique à l'inspiration, provoque une augmentation du retour veineux au niveau de l'oreillette droite (Elstad 2012) et une diminution du volume d'éjection systolique du ventricule gauche (Toska and Eriksen 1993), entraînant dans les deux cas une augmentation du rythme cardiaque. L'augmentation du retour veineux au niveau de l'oreillette droite activerait un baroréflexe veineux (ou réflexe de Bainbridge) et l'inhibition du SNP (Elstad 2012) ; tandis que la diminution du volume d'éjection systolique du ventricule gauche entraînerait une diminution de la pression artérielle activant le baroréflexe artériel (Eckberg 2009). Les mécanismes de l'ASR, du fait des interdépendances entre le système respiratoire et le système cardiovasculaire, font encore l'objet de nombreuses questions et leur compréhension est encore largement discutée dans la littérature (Eckberg 2009; Larsen et al. 2010) (Voir partie 3.1.3, p.86).

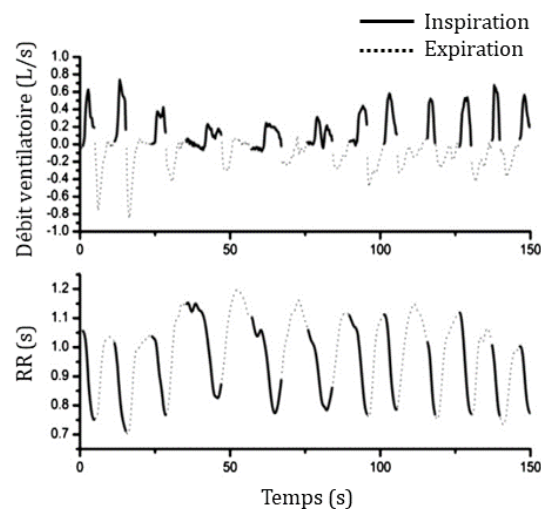


Figure 17 : L'arythmie sinusale respiratoire, synchronisation entre la variabilité de la fréquence cardiaque et la respiration. L'intervalle RR diminue à l'inspiration traduisant une accélération du rythme cardiaque (trais pleins) et augmente à l'expiration traduisant une diminution du rythme cardiaque (trais pointillés) (Fonseca et al. 2013).

L'ASR caractérise en fait le mécanisme par lequel on observe une élévation du rythme cardiaque à l'inspiration et une diminution à l'expiration (Figure 17). Par conséquent, on observe une

synchronisation entre le cycle de la ventilation et la variabilité de la fréquence cardiaque. L'ASR résulte de plusieurs facteurs centraux et périphériques impliquant la genèse des rythmes respiratoire et cardiaque, la stimulation de récepteurs locaux spécialisés (mécanorécepteurs, chémorécepteurs) ou encore les étirements réflexes pulmonaire et cardiaque (Berntson, Cacioppo, and Quigley 1993). Les modulations ventilatoires de la FC reflètent des adaptations rapides de l'activité cardiaque et sont médiées par activation ou inhibition de l'activité vagale sur le cœur.

L'intérêt physiologique de l'ASR repose en particulier sur l'optimisation des échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires. En effet, il a été montré chez le chien après vagotomie que la concentration sanguine en oxygène est 4% plus importante lorsque l'ASR est provoquée artificiellement (stimulations électriques externes). Lorsque l'ASR est inversée (synchronisation en antiphasse à 180°), la concentration sanguine en oxygène est 14% moins importante que la situation contrôle (synchronisation en phase à 0°), montrant les effets bénéfiques d'une synchronisation en phase entre la ventilation et la perfusion des alvéoles pulmonaires (Hayano et al. 1996; Yasuma and Hayano 2004). L'optimisation des échanges gazeux grâce à l'ASR a été également démontré chez l'homme (Giardino et al. 2003).

L'ASR est plus importante chez les enfants que les adultes (Hrushesky et al. 1984) et chez les athlètes que les sujets sédentaires (Dixon et al. 1992). Pendant l'exercice, l'ASR diminue lorsque l'intensité augmente (Grossman, Wilhelm, and Spoerle 2004). Cependant, l'ASR dépend essentiellement des paramètres respiratoires : (nous revenons plus en détail sur le couplage cardio-ventilatoire en 3.1.3).

- ❖ La fréquence ventilatoire : l'ASR diminue lorsque le rythme respiratoire augmente (Hirsch and Bishop 1981)
- ❖ Le volume courant : l'ASR augmente lorsque le volume courant augmente (Hirsch and Bishop 1981) ;
- ❖ Le ratio inspiration/expiration : les amplitudes maximales de l'ASR ont été observées pour un ratio 1 :1 (Lin, Tai, and Fan 2014) ou 1 :2 (Modesti et al. 2015) ;
- ❖ L'instauration d'un temps d'arrêt en fin d'expiration lors d'une respiration à 6 cycles/min entraînerait une augmentation plus importante de la VFC (Russell et al. 2017) ;
- ❖ Le contrôle volontaire de la respiration à une fréquence proche de 14 cycles /min entraîne parfois une augmentation de la VFC (Pagani et al. 1986) et parfois une diminution significative de la VFC (Patwardhan et al. 1995).

2.2.4 Autres facteurs influençant le rythme cardiaque

D'autres facteurs indirects peuvent intervenir dans la régulation de l'activité cardiaque et les modulations de la FC. La VFC diminue naturellement avec l'âge, et en particulier le tonus vagal (Stolarz et al. 2003; Vigo et al. 2005). Des différences entre les sexes montrent un tonus vagal plus important et une fréquence cardiaque plus faible chez les femmes que chez les hommes (Stolarz et al. 2003). Il semblerait également que la VFC soit plus élevée chez les personnes d'origine africaine que d'origine européenne, reflétant un facteur lié à l'origine ethnique (Wang et al. 2005).

La dynamique de notre milieu intérieur, les fluctuations hormonales et les réactions immunitaires ont aussi des effets sur la VFC. Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur le myocarde en augmentant sa contraction via une modification de la réponse sympathique (Celik et al. 2011) ; les hormones sexuelles sont connues pour leurs effets protecteurs sur le système cardiovasculaire en stimulant l'activité parasympathique (Dart, Du, and Kingwell 2002; Leicht, Hirning, and Allen 2003) ; la présence de marqueurs pro-inflammatoires (protéine C-réactive et d'interleukine-6) est associée à une VFC plus faibles (Lampert et al. 2008). On observe également des effets de la température corporelle où la VFC diminue lorsque la température corporelle augmente et réciproquement (Fleisher et al. 1996; Flierl et al. 2007).

Enfin, nos comportements et nos habitudes de vie ont une influence sur le contrôle autonome du cœur. La consommation d'alcool (Spaak et al. 2008), de tabac (Mancia et al. 1997) ou encore la prise de médicaments (Kemp et al. 2010; Nolan et al. 2008; van Zyl, Hasegawa, and Nagata 2008) participent à l'augmentation du tonus sympathique à l'origine d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, l'altération du baroréflexe et la diminution de la VFC. Le surpoids entraîne également une élévation de la concentration sanguine en noradrénaline révélant une suractivation sympathique (Masuo et al. 2003).

Un modèle plus large décrivant un vaste réseau de facteurs susceptibles d'influencer la VFC été proposé (Figure 18), intégrant par exemple l'environnement de travail parmi les facteurs environnementaux ; les pathologies cardiovasculaires et neurologiques parmi les facteurs physiologiques et pathologiques ; les humeurs, les émotions et les interactions sociales parmi les facteurs neuropsychologiques (Fatisson, Oswald, and Lalonde 2016).

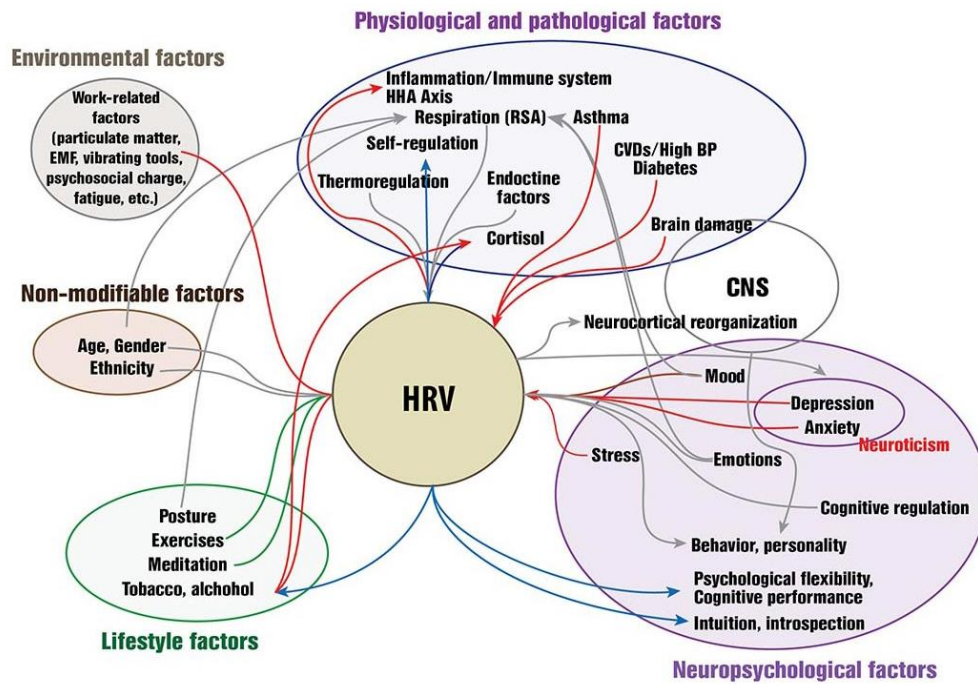


Figure 18 : Les différents facteurs pouvant influencer la VFC (Fatissou, Oswald, and Lalonde 2016). HRV: Heart Rate Variability; EMF: Electromagnetic fields; HHA: hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis; RSA: Respiratory Sinus Arrhythmia; CVDs: cardiovascular diseases; High BP: High blood pressure; CNS: Central Nervous System.

2.3 MESURES ET ANALYSES DE LA VFC

2.3.1 L'intervalle RR

Alors que l'activité sympathique peut se mesurer par microneurographie musculaire ou cutanée, l'observation directe de l'activité parasympathique est plus difficilement accessible sur le modèle humain. L'analyse de la VFC est une mesure indirecte de l'activité du SNA, elle repose sur l'analyse des variations de la durée de l'intervalle de temps battement à battement caractérisé par les intervalles RR obtenus à partir d'un électrocardiogramme (ECG) (Figure 19). L'amplitude du signal de la VFC nous donne une indication sur la variabilité de l'intervalle RR : une amplitude importante traduit une grande variabilité et inversement. Des méthodes de traitements du signal ont permis d'identifier les composantes reflétant la contribution des différentes boucles de régulations à l'origine de cette variabilité. Par ailleurs, des études pharmacologiques ont permis de mettre en évidence les liens étroits entre l'activité du SNA et la VFC (Elghozi and Julien 2007). L'analyse de la variabilité RR permet ainsi d'obtenir des informations indirectes sur les réponses du nœud sinusal aux modulations de l'activité du SNA, ce double aspect indirect limite la portée des informations sur l'état du SNA et notamment la balance sympatho-vagale.

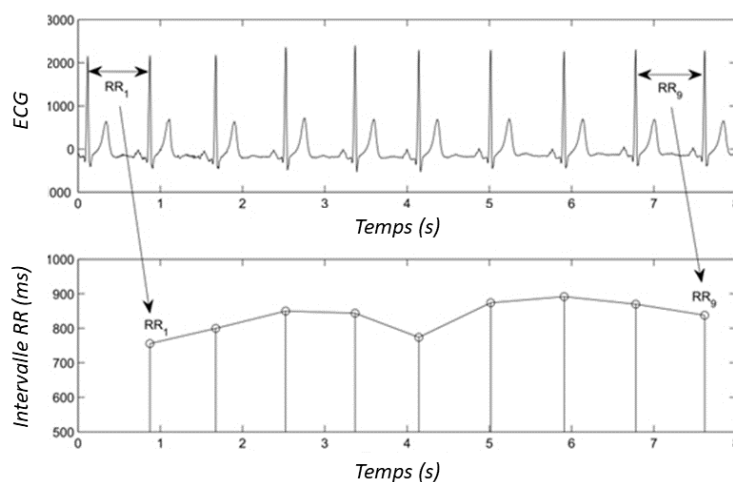


Figure 19 : Représentation des intervalles RR à partir d'un ECG. La variabilité de la fréquence cardiaque est caractérisée par la variation de l'intervalle RR au cours du temps.

Ce signal est composé de plusieurs oscillations qui caractérisent les fluctuations du rythme cardiaque induites par des facteurs intrinsèques ou extrinsèques influençant le rythme sinusal. L'analyse de l'intervalle RR permet d'identifier les variations à court et moyen termes de la VFC, c'est-à-dire de quelques minutes à plusieurs heures ou au cours de la journée. Une augmentation du tonus vagal provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque et donc un allongement de l'intervalle RR. Ses modulations sont très rapides et peuvent s'observer d'un battement sur l'autre. A l'inverse, l'activation sympathique provoque un raccourcissement de l'intervalle RR et ses modulations sont de l'ordre de

quelques secondes. Nous pouvons distinguer plusieurs méthodes d'analyse de ce signal qui nous renseignent notamment sur la variabilité et sur les modulations autonomes de la fréquence cardiaque. L'analyse temporelle consiste à réaliser des calculs statistiques à partir des intervalles RR successifs, tandis que l'analyse fréquentielle ou spectrale permet de décomposer le signal selon ses différentes oscillations et d'obtenir le spectre des fréquences exprimées (Malik 1996b). Les caractéristiques du signal dépendent de la durée de la période analysée, il est donc essentiel de comparer des enregistrements de même durée entre eux.

2.3.2 Analyse temporelle

La méthode la plus simple et la plus couramment utilisée est l'analyse temporelle des intervalles RR. Ces intervalles sont mesurés entre les complexes QRS complets, considérés « normaux », on parle alors des intervalles NN (normal to normal). Nous présentons ici plusieurs indicateurs temporels parmi les plus couramment utilisés et décrits par la Task Force (Tableau 2) (Malik 1996b).

Tableau 2 : Principaux indices temporels de la VFC.

Variables	Unité	Description
SDNN	ms	Ecart-type de tous les intervalles RR sur l'ensemble de l'enregistrement
SDANN	ms	Ecart-type de la moyenne des intervalles RR sur des segments successifs de 5 min sur l'ensemble de l'enregistrement
SDNN index	ms	Moyenne des écart-types des intervalles RR sur des segments successifs de 5 min sur l'ensemble de l'enregistrement
RMSSD	ms	Racine carrée de la moyenne des différences entre les intervalles RR consécutifs élevées au carré
NN50	ms	Nombre d'intervalles RR normaux adjacents supérieurs à 50 ms sur l'ensemble de l'enregistrement
pNN50	%	Pourcentage d'intervalles RR adjacents qui diffèrent de plus de 50ms sur l'ensemble de l'enregistrement

L'indicateur le plus connu et le plus couramment utilisé en milieu clinique est le SDNN (Standard Deviation of Normal to Normal RR intervals) qui représente l'écart-type des intervalles RR successifs sur la période d'enregistrement. Il renseigne sur la variabilité globale et le contrôle autonome à court-terme, caractérisé par des oscillations de la VFC de moins de 5 min, sans distinguer la contribution sympathique ou parasympathique.

Lorsque nous calculons l'écart-type de la moyenne des intervalles RR sur des segments de 5 min à partir d'un enregistrement plus long (par exemple 24h), nous obtenons le SDANN (Standard Deviation of the Average Normal to Normal RR intervals). Le SDNN index reflète lui la moyenne des SDNN

obtenus sur ces périodes de 5 min. Ces indicateurs ont la particularité de renseigner sur les oscillations de plus de 5 min de la VFC au cours de la journée et donc des rythmes biologiques très lents.

Le RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences of normal to normal RR intervals) représente la racine carrée de la moyenne des différences entre les intervalles RR consécutifs élevée au carré. Le nombre d'intervalles adjacents qui diffèrent de plus de 50 ms est représenté par le NN50, calculé sur la durée totale de l'enregistrement. Lorsque nous nous intéressons au pourcentage d'intervalles adjacents qui diffèrent de plus de 50 ms, il s'agit du pNN50. Le RMSSD, le NN50 et le pNN50, sont des indicateurs qui reflètent la variabilité d'un battement sur l'autre et caractérisent donc les fluctuations rapides de la fréquence cardiaque, modulées par l'activité parasympathique. Ils sont corrélés aux hautes fréquences obtenues par analyse spectrale.

2.3.3 Analyse spectrale

L'analyse spectrale consiste à décomposer un signal en ses différentes oscillations correspondant à des fréquences particulières. Une représentation de la densité spectrale, calculée à partir de l'aire sous la courbe selon la fréquence de l'oscillation, permet de connaître le contenu fréquentiel du signal. Il existe plusieurs méthodes d'analyse de la densité spectrale, la plus couramment utilisée est la transformée rapide de Fourier qui permet d'obtenir un spectre des fréquences exprimées sur l'ensemble de la période d'enregistrement (Figure 20). L'inconvénient principal de cette méthode repose sur le fait que le signal est considéré stationnaire sur la période d'enregistrement. Cette méthode est donc principalement utilisée pour des enregistrements de courte durée (de 2 à 5 min), elle est plus limitée sur des enregistrements de 24h. Une des solutions consiste sinon à décomposer un enregistrement de 24h en segments de 5 min. D'autres méthodes plus complexes permettent une analyse plus fine du signal en considérant son évolution au cours du temps, c'est le cas de l'analyse en ondelettes, non développée ici.

La puissance spectrale totale (P_{tot}) est comprise entre 0 et 0.4 Hz et inclue donc la puissance spectrale de toutes les oscillations de la fréquence cardiaque. Elle caractérise la variabilité globale de la fréquence cardiaque sur toute la durée de l'enregistrement et représente majoritairement le tonus autonome global sur le cœur. Les oscillations très lentes de la FC en ultra basses fréquences (<0.003 Hz) et en très basses fréquences (<0.04 Hz) nécessitent des enregistrements d'au moins 24h. L'analyse spectrale de la variabilité à court terme s'observe principalement à partir de l'analyse des basses fréquences (0.04 – 0.15 Hz) et des hautes fréquences (0.15 – 0.4 Hz). La densité spectrale de chacune des oscillations qui compose le signal peut être représentée en valeur absolue (ms^2), en part relative de la P_{tot} (BF_{nu} et HF_{nu}), ou en valeurs normalisées en utilisant le logarithme népérien ($\ln(P_{tot})$, $\ln(VLF)$, $\ln(BF)$, $\ln(HF)$). Au-delà d'une indication sur la variabilité globale de la VFC donnée par la

puissance totale, la décomposition du signal en ses différentes bandes fréquentielles permet surtout d'interpréter les modulations sympathiques et parasympathiques de la fréquence cardiaque. L'analyse spectrale demeure la méthode de référence dans l'analyse de la VFC à court terme (Malik 1996b). Les différents indicateurs utilisés dans l'analyse spectrales sont présentés dans le Tableau 3.

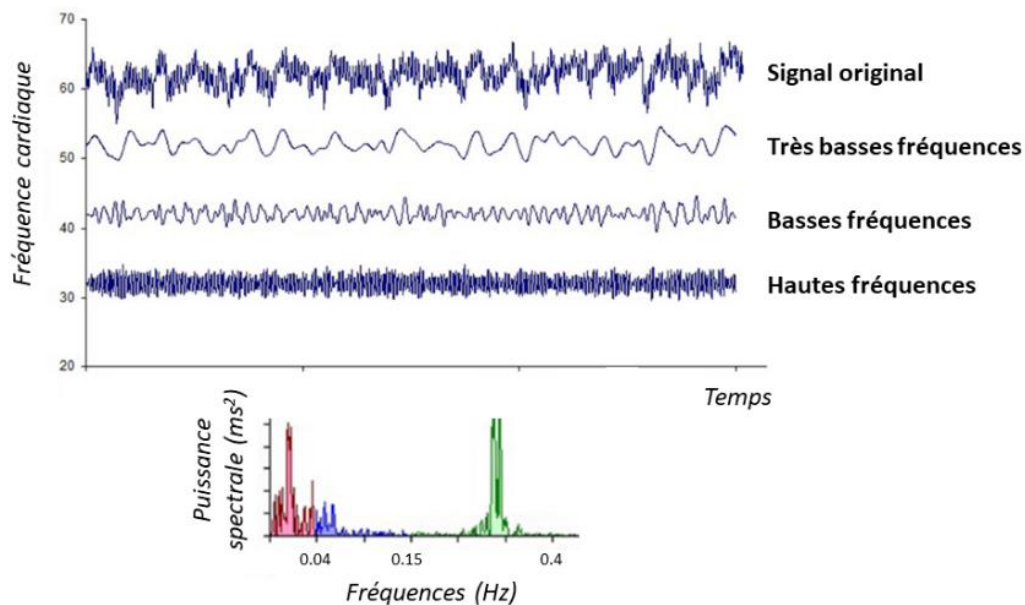


Figure 20 : Décomposition du signal en ses différentes oscillations et analyse spectrale (Shaffer, McCraty, and Zerr 2014).

Oscillations en ultra et très basses fréquences (UBF-TBF) : Les oscillations très lentes de la fréquence cardiaque en UBF (de 5min à 24h) sont principalement dues à l'influence du rythme circadien et du cycle éveil-sommeil (Barrett, Navakatikyan, and Malpas 2001; Shinar et al. 2006). Des modulations un peu plus rapides (de 25s à 5min) en TBF semblent plutôt liées à des phénomènes hormonaux tels que le système rénine-angiotensine-aldostérone impliqué dans la régulation de l'équilibre hydrosodé par le rein, les hormones thyroïdiennes impliquées notamment dans la thermorégulation, les hormones sexuelles, ou encore le métabolisme (Stauss 2003). L'activité parasympathique contribue aux modulations en TBF puisqu'un blocage pharmacologique par atropine atténue la présence de ces oscillations, contrairement à l'activité sympathique qui semble ne pas influencer dans cette bande de fréquences (Taylor et al. 1998).

Oscillations en basses fréquences (BF) : Des oscillations plus rapides entre 5 et 25 secondes s'expriment dans cette bande de fréquences. Un blocage pharmacologique de l'activité parasympathique ou de l'activité sympathique montre une baisse significative des BF, d'autant plus importante lors d'un double blocage (Pomeranz et al. 1985). Ces observations suggèrent la contribution des deux systèmes sympathique et parasympathique dans cette bande de fréquences. Il semblerait que les BF correspondent essentiellement à l'activité du baroréflexe médiée à la fois par le

SNS et le SNP (Cevese et al. 2001; Lanfranchi and Somers 2002). L'association élevée entre cette bande de fréquence et l'activité sympathique musculaire (Lanfranchi and Somers 2002), ou encore l'augmentation des BF lors du passage à la position debout (Elghozi and Julien 2007) montrent la prédominance du tonus sympathique dans les BF.

Oscillations en hautes fréquences (HF) : Cette bande de fréquences qui représente les oscillations rapides de la fréquence cardiaque d'à peine quelques secondes (entre 2s et 5s) est exclusivement modulée par l'activité parasympathique puisqu'un blocage des récepteurs du SNP supprime complètement ces oscillations (Pomeranz et al. 1985). L'arythmie sinusale respiratoire est le principal mécanisme régulateur de la fréquence cardiaque en HF (Elghozi and Julien 2007), étant un phénomène rapide et principalement médié par l'activité du nerf vague (Grossman and Taylor 2007; Médigue et al. 2001).

Ratio BF/HF : Le ratio calculé entre les BF et les HF a été largement utilisé pour représenter la balance sympatho-vagale de la VFC (Pagani et al. 1984). Un ratio faible (<1) signifierait une prédominance parasympathique et réciproquement un ratio élevé (>1) caractériserait une prédominance sympathique. Alors que ce ratio devrait représenter la balance entre l'activité du SNS et du SNP, ce postulat reste encore très discuté (Billman 2013). Etant donné que les BF reflètent à la fois le SNS et le SNP sans pouvoir les distinguer l'un de l'autre, et que l'interaction de ces deux systèmes n'est pas toujours linéaire et réciproque, il est difficile d'interpréter ce ratio avec certitude.

Tableau 3 : Indices fréquentiels de la VFC.

Variables	Unité	Description
Puissance totale (Ptot)	ms ²	Puissance spectrale totale du signal RR
Ultra basses fréquences (UBF)	ms ²	Puissance spectrale en valeur absolue dans la bande UBF <0.003 Hz
Très basses fréquences (TBF)	ms ²	Puissance spectrale en valeur absolue dans la bande TBF comprise entre 0.003 et 0.04 Hz
Basses fréquences (BF)	ms ²	Puissance spectrale en valeur absolue dans la bande BF comprise entre 0.04 et 0.15 Hz
Hautes fréquences (HF)	ms ²	Puissance spectrale en valeur absolue dans la bande HF comprise entre 0.15 Hz et 0.4 Hz
Basses fréquences normalisées (BFnu)	%	Part relative des BF dans la Ptot BF / (Ptot – (UBF+TBF)) x 100
Hautes fréquences normalisées (HFnu)	%	Part relative des HF dans la Ptot HF / (Ptot – (UBF+TBF)) x 100
Ratio BF/HF	%	Ratio BF (ms ²) / HF (ms ²)

2.4 LA VFC, UN INDICATEUR DE BONNE SANTE

2.4.1 VFC et maladie chronique

La VFC, qui permet une exploration indirecte de la fonction autonome, est reconnue comme un indicateur de l'équilibre physiologique depuis plusieurs décennies (Shaffer, McCraty, and Zerr 2014). Des premiers travaux en 1963 ont d'abord identifié une altération de la VFC chez le fœtus en souffrance (Hon and Lee 1963). Plus tard, dans les années 1970, des chercheurs ont mis en évidence les effets prédictifs de la VFC dans l'apparition des complications neurologiques chez des patients diabétiques avant l'apparition des premiers symptômes (Ewing, Campbell, and Clarke 1976). A la fin des années 1980, une large étude prospective sur le risque de développer une athérosclérose aux Etats-Unis incluant plus de 10 000 sujets sains âgés de 45 à 65 ans (The Atherosclerosis Risk in Communities : ARIC study) a permis de suivre l'évolution de la VFC et de la morbi-mortalité sur trois ans. Les résultats permettent de conclure que la VFC mesurée à partir du SDNN sur un enregistrement de deux minutes peut être considérée comme un indicateur fiable de morbi-mortalité cardiovasculaire (Dekker et al. 2000). De plus, la diminution de l'activité parasympathique semble associée à un risque accru de développer une pathologie cardiovasculaire (Liao et al. 1997). Ces résultats sont corroborés par des travaux sur une autre cohorte de sujet plus âgés, concluant que la diminution de la VFC est un marqueur de mortalité cardiovasculaire toutes causes confondues (Tsuiji et al. 1994). L'analyse du baroréflexe a par ailleurs montré qu'il était diminué chez les sujets hypertendus, reflétant une moindre réactivité du SNA et donc une diminution globale de l'activité autonome sur le système cardiovasculaire (Schroeder et al. 2003).

Le stress, quelle que soit son origine et surtout s'il perdure de façon chronique, impacte directement le fonctionnement du SNA et du système hormonal, perturbant les mécanismes de régulation physiologique. Cet état de stress est en effet responsable d'une activation du SNS entraînant la libération d'hormones du stress (cortisol, noradrénaline) ce qui se traduit par une augmentation de l'état de vigilance et d'une inhibition des processus de récupération et de régénération (Chrousos 2009). Même si l'activation du SNS a pour effet de limiter la réponse inflammatoire par diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires (interleukines 6 et 8), l'inhibition du SNP induite par l'activation du SNS a pour conséquence de réduire les effets anti-inflammatoires du système cholinergique du SNP (Tracey 2007). De ce fait, alors que l'exposition à un stress aigu peut avoir des effets protecteurs contre des stimuli inflammatoires, une exposition prolongée au stress peut au contraire favoriser un état inflammatoire (Jan et al. 2009). Une méta-analyse récente a d'ailleurs permis de mettre en évidence un lien de corrélation inverse entre un état inflammatoire et les hautes fréquences de la VFC, suggérant que la VFC pourrait indexer la présence d'un état inflammatoire (Williams et al. 2019).

Concernant des aspects plutôt émotionnels et affectifs, il semblerait qu'il existe un lien étroit entre la détresse psychologique et la VFC. Il a notamment été montré dans une large méta-analyse que la VFC était significativement plus faible chez les sujets anxieux (Chalmers et al. 2014), les résultats ont montré une réduction significative des hautes fréquences, suggérant l'altération du tonus vagal. D'autres travaux similaires ont montré que les hautes fréquences de la VFC étaient significativement plus faibles chez des sujets souffrant de dépression (Kemp et al. 2010), les résultats ont montré là encore le lien entre la sévérité des symptômes et la VFC. Certains modèles de l'intégration neuroviscérale reposent sur des échanges réciproques entre l'activité autonome cardiaque et la gestion des émotions (Thayer and Lane 2000). Non seulement notre état émotionnel influence la VFC (peur, colère, empathie) mais les afférences cardiovasculaires pourraient en retour influencer nos capacités d'adaptation et nos processus d'auto-régulation (McCraty and Zayas 2014; Thayer et al. 2009). Ces auteurs défendent l'idée que la VFC pourrait être le reflet de notre équilibre émotionnel.

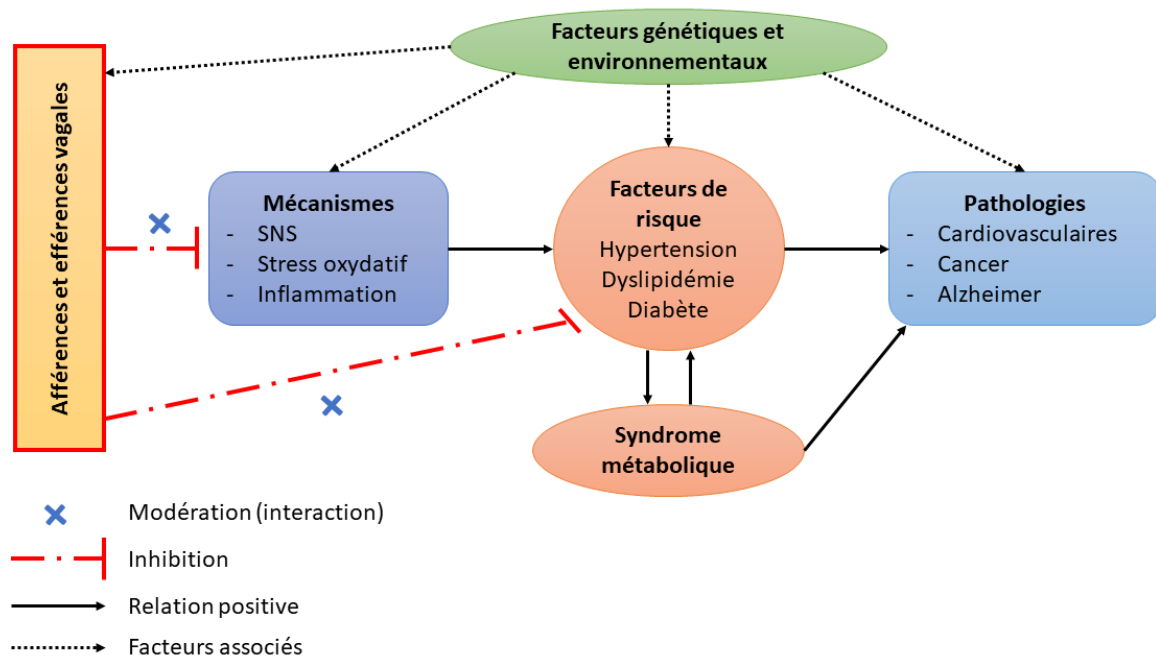


Figure 21 : Modèle intégratif de l'activité vagale comme protecteur dans le risque pronostic des pathologies cardiovasculaires, du cancer et de la maladie d'Alzheimer (Marijke De Couck, Mravec, and Gidron 2012).

De Couck et ses collaborateurs proposent en 2012 un modèle intégré (Figure 21) mettant en relation l'activité du nerf vague et la réduction du risque de développer des pathologies cardiovasculaires, des cancers, ou encore la maladie d'Alzheimer, en modulant leurs mécanismes étiologiques communs (De Couck, Mravec, and Gidron 2012). Ce modèle s'appuie sur des études montrant les bénéfices de la stimulation vagale dans la prévention de certaines maladies chroniques (Groves and Brown 2005). Un déséquilibre du SNA provoqué par exposition à un état de stress prolongé est ainsi favorable à

l'apparition de maladies chroniques (Chrousos 2009; Zalewski, Słomko, and Zawadka-Kunikowska 2018) et en particulier l'hypertension artérielle (Guyenet 2006), l'inflammation chronique (Flierl et al. 2007) et également le cancer (Ondicova and Mravec 2010).

2.4.2 VFC et cancer

Les traitements médicamenteux, la radiothérapie et leurs répercussions sur les habitudes de vie prédisposent les patients atteints de cancer à un dysfonctionnement du SNA (Coumbe and Groarke 2018). Ces patients sont également exposés à un risque de morbi-mortalité plus élevé, toutes causes confondues. Une méta-analyse rassemblant 1286 patients atteints de cancer (pancréas, sein, poumons ou tous cancers confondus) a montré que la survie était significativement plus longue chez les patients ayant une VFC plus élevée (Zhou et al. 2016). Chez des patients en phase terminale d'un cancer, une VFC caractérisée par un SDNN supérieur à 21.3 et une fréquence cardiaque moyenne inférieure à 100 bpm est associée à une durée de vie plus longue (supérieure à 600 jours); alors qu'une VFC dont le SDNN est inférieur à 21.3 est associée à une survie de moins de 300 jours et une fréquence cardiaque moyenne supérieure à 100 (bpm) est associée à une survie inférieure à 400 jours (la VFC était mesurée en position allongée dans cette étude) (Kim et al. 2010). La survie est également plus élevée chez les patients qui ont un niveau plus élevé de hautes fréquences, qui représente le tonus vagal, ce qui a été mis en évidence chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (Giese-Davis et al. 2015). Il semblerait par conséquent que la VFC puisse être un indicateur de la survie chez des patients atteints de cancer et participer à l'élaboration du pronostic (Guo et al. 2015); une activité parasympathique plus élevée aurait un effet inhibiteur sur l'inflammation dans le micro-environnement tumoral, ce qui expliquerait l'effet protecteur d'une activité vagale élevée chez ces patients (Zhou et al. 2016).

Les patients atteints de cancer ont une VFC significativement plus faible que les sujets sains (Kloter et al. 2018), et la VFC est encore plus faible à des stades avancés de cancer selon une méta-analyse portant sur 657 patients atteints de différentes formes de cancers (colorectal, pancréas, prostate, poumon et ovaire) (De Couck and Gidron 2013). Le même constat a été établi chez des patients atteints d'une leucémie aigüe (Nevruz et al. 2007), d'un cancer du sein (Arab et al. 2016), ou d'un cancer du foie pour lesquels la réactivité du baroréflexe était également réduite (Newton et al. 2006). L'altération de la VFC semble perdurer longtemps après la maladie, ce qui a été montré dans une étude comparant 22 femmes jusqu'à un an après la fin de leurs traitements et 22 sujets sains (âge et sexe appariés). Les résultats ont révélé des différences significatives de la VFC avec des valeurs plus faibles des indices temporels (SDNN, RMSSD, HRV index), et des hautes fréquences chez les femmes ayant eu un cancer (Caro-Morán et al. 2016).

Des recherches portant sur la fatigue liée au cancer ont mis en évidence l'implication du SNA et particulièrement d'une suractivation du SNS (Fagundes et al. 2011). Dans cette étude, la fatigue était fortement corrélée à un niveau faible de VFC et un niveau élevé de noradrénaline. Un faible niveau de VFC était également associé à des taux sanguins de marqueurs inflammatoires élevés. Cependant, aucune certitude ne permet de conclure que l'inflammation serait médiatrice de cette association puisque la fatigue n'était pas corrélée aux taux sanguins de marqueurs pro-inflammatoires. Un déséquilibre de la balance du SNA caractérisé par une prédominance de l'activité sympathique pourrait contribuer à la persistance d'un état de fatigue chez les patients ayant été suivis pour un cancer (Crosswell et al. 2014).

De plus, le SNA assure l'innervation des cellules cancéreuses constituant la tumeur et donc la transmission de messages nerveux entre la tumeur et le cerveau. La complexité de ces échanges donne une idée encore confuse de la contribution du SNA dans le processus de carcinogenèse. Les échanges hormonaux et nerveux entre la tumeur et le SNC pourraient en conséquence moduler le système neuroendocrinien et immunitaire, et par ce moyen contribuer à la croissance tumorale dans les tissus périphériques et favoriser le développement de métastases (Ondicova and Mravec 2010). Rétablir un équilibre physiologique de la fonction autonome par une augmentation de la variabilité cardiaque et du tonus vagal devient un enjeu dans la réhabilitation des patients après cancer.

2.4.3 VFC et sédentarité

La sédentarité touche une personne sur cinq dans le monde, portant l'estimation de la prévalence brute de l'inactivité physique et des comportements sédentaires à 21.4% en moyenne (Dumith et al. 2011). Les habitants des pays développés, les femmes et les personnes plus âgées sont les plus touchés. L'inactivité physique et la sédentarité ont des effets délétères à différents niveaux, sur la capacité aérobie, la fonction musculaire, la stabilité génétique et les fonctions cognitives (Thyfault et al. 2015). Les risques de développer des troubles métaboliques (surpoids, obésité, diabète de type 2), des pathologies cardiovasculaires, certains cancers et d'autres altérations de la santé sont accrus. L'augmentation des comportements sédentaires dans nos modes de vie suppose alors que si des activités physiques compensatrices ne sont pas pratiquées régulièrement et des comportements plus actifs ne sont pas adoptés, les risques de morbi-mortalité sont d'autant plus importants, chez les sujets sains et aussi les sujets malades (Blair 2009; Owen et al. 2014; Owen, Bauman, and Brown 2009). Les patients atteints d'une maladie chronique sont d'autant plus sédentaires, du fait d'une perte de motivation, d'une diminution des capacités physiques et psychologique, et d'un environnement qui n'est pas toujours favorable à la pratique d'une activité physique adaptée (Granger et al. 2017).

Le dysfonctionnement du SNA induit par l'inactivité, la maladie et ses traitements, se traduit par un déséquilibre de la balance sympatho-vagale avec une diminution du tonus vagal et une augmentation de l'activité sympathique (Chrousos 2009; De Couck et al. 2012). Les effets de la sédentarité sur la fonction autonome mesurée à partir de la VFC ont été étudiés dans des situations d'inactivité extrême lors de l'alitement prolongé et le vol spatial (Hughson and Shoemaker 2015). Le déconditionnement cardiovasculaire lié à l'alitement prolongé est mesurable à partir de deux semaines et est caractérisé par une réduction du volume sanguin et par conséquent du volume d'éjection systolique (Edgell et al. 2007), d'une élévation du rythme cardiaque (Arbeille et al. 2001), d'une atrophie cardiaque (Perhonen et al. 2001), de la réduction de la compliance des cavités du cœur (Hastings et al. 2012), ainsi que de la réactivité du baroréflexe (Linnarsson, Spaak, and Sundblad 2006). La concentration plasmatique en noradrénaline a tendance à diminuer après le repos prolongé (Christensen et al. 2005) et l'activité sympathique mesurée au niveau musculaire est inchangée (Shoemaker, Hogeman, and Sinoway 1999). Il semblerait que la prédominance du tonus sympathique s'explique donc davantage par une hypersensibilité des récepteurs β -adrénergiques (Convertino et al. 1995) et une augmentation des résistances périphériques au niveau vasculaire (Spaak et al. 2005).

Même si les résultats des différentes études sont parfois mitigés, on peut considérer toutefois que le repos prolongé et l'alitement, une situation souvent rencontrée chez les patients atteints d'une maladie chronique surtout lorsqu'ils sont hospitalisés, entraînent un déséquilibre du SNA qui se traduit par une diminution du tonus vagal et une prédominance de l'activité sympathique. En outre, le déconditionnement cardiovasculaire lié au repos prolongé et à l'inactivité est réversible et peut être contrecarré par la pratique d'une activité physique (Hughson and Shoemaker 2015).

2.4.4 VFC et activité physique

Les adaptations cardiovasculaires à l'exercice impliquent des modifications de l'équilibre sympatho-vagal distincts selon la phase d'effort et la phase de récupération. C'est d'abord la diminution de l'activité parasympathique suivie par l'activation du SNS qui permettent l'accélération du rythme cardiaque à l'effort, l'élévation de la pression artérielle, la redistribution et l'augmentation du débit sanguin (Robinson et al. 1966). Pendant l'exercice, l'activation du SNS permet d'assurer les besoins en énergie des muscles, la mise en jeu des différentes filières énergétiques et le maintien du débit sanguin. Lors de la phase de récupération post-exercice, la coordination entre le SNS et le SNP permet un retour à la fréquence cardiaque de repos. La comparaison entre la phase d'effort et la phase de récupération juste après un exercice aigu d'intensité élevée avec et sans injection d'atropine, a montré un regain du tonus parasympathique lors de la récupération, à des taux supérieurs aux taux initiaux d'avant exercice (Kannankeril et al. 2004).

La plupart des travaux évaluant les effets de programmes d'entraînement qu'ils soient de 6 semaines ou 5 mois, comprenant 3 ou 7 séances par semaine de 30 minutes ou 4 heures, montrent que la fréquence cardiaque de repos diminue significativement avec l'entraînement (Borresen and Lambert 2008). Ces résultats suggèrent une diminution de l'activité sympathique et une augmentation du tonus parasympathique au repos (Smith et al. 1989). L'adaptation du SNA à l'entraînement pourrait s'expliquer par une augmentation du volume sanguin (Convertino 1983), une augmentation de la réactivité du baroréflexe (Kingwell et al. 1992) et la diminution de la quantité de récepteurs β -adrénergiques (Werle, Strobel, and Weicker 1990). Même si les résultats ne sont pas toujours concordants du fait de méthodologies différentes, il semblerait que l'intensité doive être suffisante et progressive pour produire des adaptations cardiovasculaires chroniques à l'exercice (Borresen and Lambert 2008). Les gains obtenus avec l'entraînement seraient toutefois réversibles et une pratique régulière d'activité physique doit être assurée pour maintenir ces bénéfices (Swaine, Linden, and Mary 1994).

Il a notamment été montré qu'un entraînement de 2 mois d'activité physique d'intensité élevée (80-90% de VO₂ max) chez des sujets sédentaires augmente leur VFC et leur capacité aérobie (VO₂ max) (Pichot et al. 2002). L'augmentation de la puissance totale et du SDNN montrent une plus grande variabilité cardiaque, témoin d'une augmentation du contrôle autonome du cœur. D'autre part, la diminution de la fréquence cardiaque et l'augmentation des hautes fréquences révèlent une augmentation du tonus vagal. L'entraînement supra-maximal par contre, provoquerait un état de fatigue responsable d'une diminution des hautes fréquences transitoire, puisqu'après une période de récupération on observe un effet rebond avec un regain du tonus vagal, supérieur aux niveaux pré-entraînement. Des résultats similaires ont été obtenus après un programme alternant des périodes d'exercice à intensité sous-maximale et des périodes à intensité maximale de 6 semaines (Mourot et al. 2005).

Une revue systématique rassemblant plus de 300 athlètes pratiquant différents sports conclut que l'intervalle RR, le SDNN et les hautes fréquences étaient significativement plus élevés que chez des sujets contrôles, soulignant les adaptations chroniques cardiovasculaires à l'exercice (Silva et al. 2015). Une relation linéaire est observée entre le niveau de VFC et la quantité d'activité physique vigoureuse pratiquée (Rennie 2003). Des sujets âgés ayant eu une vie active ont une VFC plus élevée, une fréquence cardiaque de repos plus faible et un tonus parasympathique plus élevé que des sujets âgés ayant eu une vie sédentaire (Buchheit et al. 2004). Ces résultats arguent en faveur des effets protecteurs de l'activité physique sur la santé cardiovasculaire et l'équilibre du SNA.

Chez les patients cardiaques, une revue de la littérature montre que l'activité physique, qu'elle soit supervisée ou non, permet d'augmenter la VFC avec une augmentation du tonus vagal et une diminution de l'activité sympathique chez des patients après un infarctus du myocarde, insuffisants cardiaques et diabétiques (type 2) (Routledge et al. 2010). De même, la seule étude évaluant les effets d'un programme d'activité physique de 16 semaines à intensité modérée sur la VFC chez des patients cancéreux montre une augmentation de la VFC qui se traduit par une augmentation de la puissance totale du signal, chez les patients ayant participé au programme par rapport à un groupe contrôle, que ce soit pendant ou après les traitements (Niederer et al. 2012). Dans cette étude, la VFC était mesurée en position allongée pendant 10 minutes, les 5 dernières minutes de l'enregistrement étaient analysées.

L'activité physique pourrait donc intervenir dans le rétablissement d'un équilibre physiologique par l'augmentation de la variabilité cardiaque et du tonus vagal. C'est dans l'objectif d'optimiser ses effets sur la qualité de vie et la VFC chez des patients atteints d'hémopathie maligne, que nous nous sommes intéressés à une autre intervention non-médicamenteuse, la cohérence cardiaque, qui pourrait être complémentaire de l'activité physique dans la réhabilitation des patients.

PARTIE 3 : LA COHÉRENCE CARDIAQUE DANS LA REHABILITATION DU MALADE CHRONIQUE

3.1 LA COHERENCE CARDIAQUE : CONCEPTS ET DEFINITIONS

3.1.1 Un état particulier de la VFC

Le signal de la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) est composé de plusieurs oscillations qui correspondent aux modulations de la Fréquence Cardiaque (FC) induites par différents mécanismes de régulation, que nous avons décrit dans la partie précédente. Parmi eux, les mécanismes du baroréflexe et de l'Arythmie Sinusale Respiratoire (ASR) sont considérés comme les deux principaux systèmes oscillatoires intervenant dans la régulation à court-terme de la VFC. Les propriétés physiques liées à ces systèmes oscillatoires déterminent d'une part des caractéristiques de résonance du système cardiovasculaire et d'autre part un phénomène de cohérence entre leurs signaux physiologiques. La résonance entre les systèmes oscillatoires se traduit par une majoration de l'amplitude des oscillations à une fréquence particulière considérée alors comme la fréquence de résonance. La cohérence se définit quant à elle par le couplage et le degré de synchronisation entre plusieurs signaux lorsqu'ils oscillent à la même fréquence (Shaffer et al. 2014).

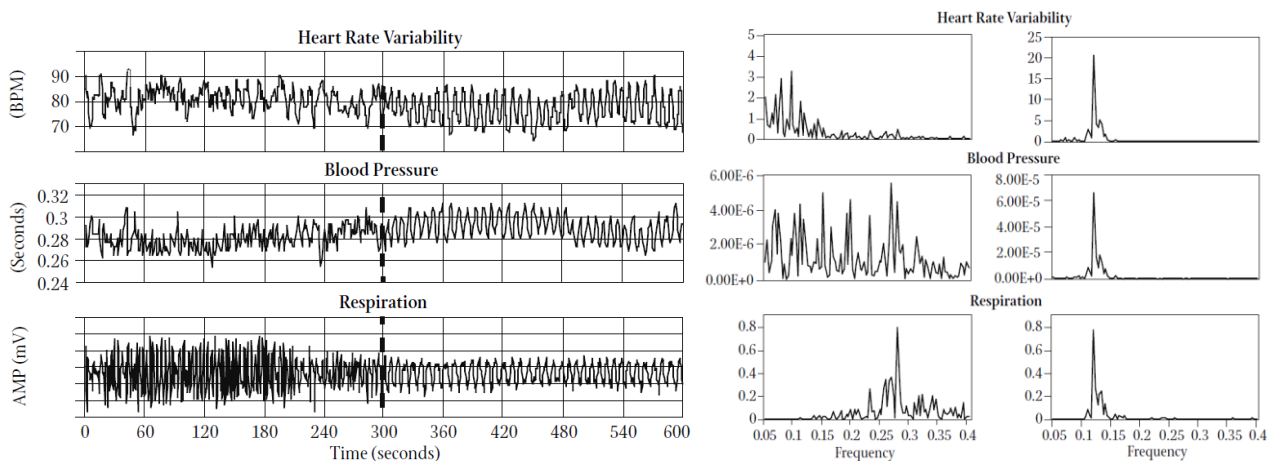
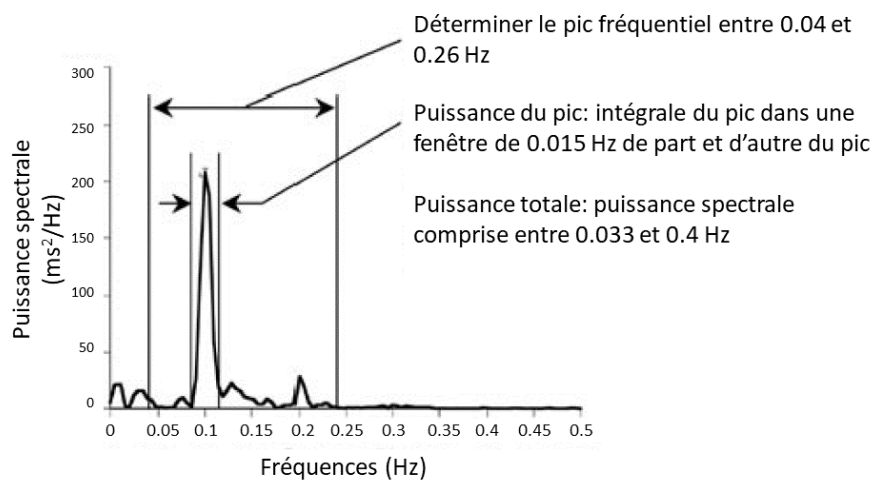


Figure 22 : La cohérence cardiaque est un état particulier de la VFC. L'état de cohérence cardiaque est obtenu lorsque le baroréflexe et l'ASR se synchronisent, induisant le passage d'une variabilité cardiaque chaotique (à gauche des pointillés) à une oscillation sinusoïdale de grande amplitude pour une fréquence de l'ordre de 0.1Hz (à droite des pointillés) (McCraty and Childre 2010).

L'état de cohérence cardiaque est défini par la synchronisation des signaux physiologiques des systèmes cardiovasculaire et respiratoire à la fréquence de résonance du système cardiovasculaire (Vaschillo et al. 2002). En effet, lorsque les oscillations de la VFC induites par le baroréflexe et l'ASR se

synchronisent, on observe une cohérence entre les signaux de la pression artérielle et de la ventilation qui oscillent à la même fréquence (Figure 22) (Lehrer and Gevirtz 2014). A cette fréquence, ces deux systèmes oscillatoires entrent en résonance et produisent des amplitudes maximales de la VFC (Vaschillo, Vaschillo, and Lehrer 2006). Ce phénomène se caractérise donc par un pattern rythmique du cœur particulier, pour lequel la FC moyenne reste inchangée mais les oscillations de la VFC deviennent sinusoïdales et de grande amplitude (Lehrer and Gevirtz 2014). L'analyse fréquentielle du signal de la VFC fait apparaître un pic fréquentiel dans la région des basses fréquences proche de 0.1 Hz et aucun pic remarquable dans les régions des très basses fréquences et des hautes fréquences (Figure 22) (McCraty and Childre 2010).

La cohérence cardiaque peut être mesurée par un ratio, calculé à partir de l'intégrale du pic (puissance spectrale du pic) déterminé entre 0.04 et 0.26 Hz dans une fenêtre de 0.030 Hz de part et d'autre du pic, rapportée à la puissance totale du signal (P_{tot}) (Figure 23) (McCraty and Childre 2010). Un ratio élevé indique un degré de synchronisation élevé entre les oscillations de la VFC à une même fréquence. A l'inverse, un ratio faible indique une diversité des fréquences des différentes oscillations qui composent le signal de la VFC.



$$\text{ratio de cohérence} = \frac{\text{Puissance du pic}}{P_{tot} - \text{puissance du pic}}$$

Figure 23 : Calcul du ratio de cohérence (McCraty and Childre 2010).

3.1.2 Fréquence de résonance

Vaschillo et ses collaborateurs (2006) se sont intéressés aux effets de la fréquence respiratoire sur le phénomène de résonance cardiaque et ont identifié une fréquence respiratoire unique pour laquelle la VFC et la respiration sont synchronisées en phase à 0°, produisant les plus grandes amplitudes de la VFC (Figure 24) (Vaschillo et al. 2006). Cette fréquence, comprise entre 4.5 et 6.5 cycles/min selon les

individus, correspondrait à la fréquence de résonance du système cardiovasculaire définie par le délai de mise en jeu du baroréflexe (environ 5 secondes) (Lehrer and Gevirtz 2014). Elle reste cependant proche de 0.1 Hz et nous pouvons considérer qu'une fréquence respiratoire proche de 6 cycles/min permette à la plupart des sujets d'atteindre un état de cohérence cardiaque (E. G. Vaschillo, Vaschillo, and Lehrer 2006). Cette fréquence respiratoire ne serait cependant pas la seule fréquence pour laquelle le système cardiovasculaire entre en résonance. Une autre fréquence, encore plus lente dans les très basses fréquences, a été identifiée (Vaschillo et al. 2012). Elle correspondrait à la fréquence à laquelle les vaisseaux sanguins se contractent et se relâchent sous l'effet du baroréflexe mais elle ne sera pas davantage développée ici.

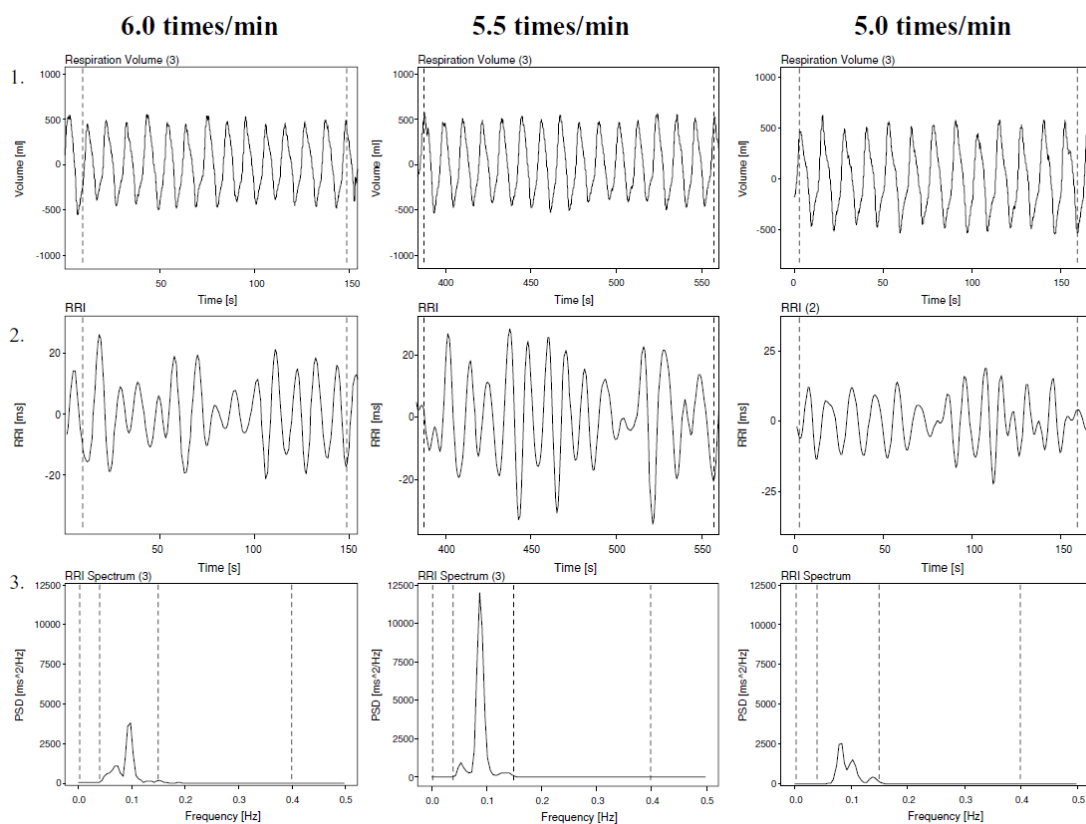


Figure 24 : Identification de la fréquence de résonance respiratoire individuelle. Exemple chez un sujet d'après Vaschillo et Lehrer (2006). 1. Volume respiratoire ; 2. Variabilité de la fréquence cardiaque ; 3. Spectre fréquentiel. Dans cet exemple, seule la respiration à 5.5 cycles/min produit un pic fréquentiel marqué proche de 0.1 Hz ce qui correspond à la fréquence de résonance du système cardiovasculaire.

Les propriétés physiques du système cardiovasculaire, telles que le volume sanguin et la taille du réseau vasculaire expliquent que le délai d'action du baroréflexe, et par conséquent la fréquence de résonance, soit propre à chacun (deBoer, Karemaker, and Strackee 1987). Des mesures effectuées chez les femmes enceintes pour lesquelles le volume sanguin augmente tendent à confirmer ces résultats : la fréquence de résonance diminue pendant la grossesse et revient aux valeurs d'origine

quelques mois après la naissance (Lehrer 2013). D'autres caractéristiques individuelles ont été étudiées mais seules la taille et le sexe sont corrélés à la fréquence de résonance, celle-ci étant plus élevée pour les sujets les plus petits et les femmes, relativement au volume sanguin (Vaschillo et al. 2006). Ce délai de mise en jeu du baroréflexe dans la régulation de la pression artérielle est responsable d'une synchronisation en antiphase à 180° entre la pression artérielle et la VFC (deBoer et al. 1987; Sin, Galletly, and Tzeng 2010a; Vaschillo et al. 2002).

D'autres études ont montré que des techniques basées sur les émotions positives auto-suggérées peuvent aussi induire un état de cohérence cardiaque (Tiller, McCraty, and Atkinson 1996). Une association entre émotions positives et respiration rythmée permettrait de faciliter d'autant plus l'émergence de cette synchronisation (McCraty and Zayas 2014). La méditation de pleine conscience par exemple, davantage centrée sur le mental, la respiration et les émotions, peut faire émerger cet état de cohérence (McCraty and Childre 2010). La contraction musculaire ou la projection d'images positives à un rythme de 0.1 Hz semblent aussi être efficaces (Vaschillo et al. 2008, 2011). En outre, l'utilisation d'un biofeedback de la VFC permettant de vérifier le pattern rythmique du cœur est nécessaire à l'apprentissage de la cohérence cardiaque. En effet, il ne suffit pas d'un état de relaxation pour faire émerger ce phénomène de résonance cardiaque, la stimulation du système cardiovasculaire par la respiration nécessite un apprentissage spécifique (Lehrer and Gevirtz 2014; McCraty and Zayas 2014) (Voir partie 3.2.1, p.93).

3.1.3 Couplage cardio-ventilatoire

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent le couplage cardio-ventilatoire repose sur l'étude des interactions bidirectionnelles entre le système cardiovasculaire et respiratoire médiées par un système de stimulation et d'inhibition de l'un sur l'autre au niveau central (Dick and Morris 2004). La variabilité cardiaque et la variabilité de la respiration sont donc étroitement liées et l'étude de la variabilité cardiaque doit tenir compte de la variabilité de la respiration (Larsen et al. 2010). Bien que l'influence réciproque entre la respiration et l'activité cardiaque ne soit pas encore très bien établie, les différents effets de la respiration sur l'activité cardiaque ont déjà été étudiés. La fréquence de la respiration, et notamment si la fréquence respiratoire se situe dans la zone des hautes ou des basses fréquences (0.04-0.15 Hz versus 0.15-0.4 Hz), le contrôle de la respiration (versus respiration spontanée), le ratio inspiration/expiration, le volume courant ainsi que l'inclusion d'un temps d'arrêt dans la transition expiration-inspiration ont des effets différenciés sur le pattern de la VFC.

Les effets de la fréquence respiratoire proche d'une respiration spontanée (proche de 14 cycles/min) ou plus lente (proche de 6 cycles/min) sur le spectre fréquentiel de la VFC montre un basculement des hautes vers les basses fréquences qui est lié à l'ASR (Hirsch and Bishop 1981). Spontanément, la

respiration avoisine 14 cycles/min (0.2 à 0.3 Hz) et les modulations de la FC induites par l'ASR ne sont pas synchrones avec la respiration, c'est-à-dire qu'on observe un décalage de phase tel que la FC accélère en milieu d'inspiration et décélère en milieu d'expiration (Sin et al. 2010a; Vaschillo et al. 2002). Au contraire, le ralentissement de la fréquence respiratoire à un rythme régulier inférieur à 10 cycles/min entraîne un couplage cardio-ventilatoire qui se traduit par une augmentation de la VFC et de ses basses fréquences (Tzeng, Larsen, and Galletly 2003a). Hirsh et Bishop (1981) ont montré sur une large bande de fréquences respiratoires entre 1 et 60 cycles/min que la VFC avait une amplitude maximale pour les fréquences respiratoires comprises dans la région des basses fréquences, puis décroît progressivement pour les fréquences qui sont plus élevées (Hirsch and Bishop 1981). D'autres études se sont intéressées aux effets de la respiration lente sur la VFC et les résultats ont montré que les amplitudes maximales de la VFC étaient observées pour une fréquence respiratoire proche de 6 cycles/min (~0.1 Hz) équivalent à la fréquence de résonance cardiovasculaire (Fonoberova et al. 2014; Lin et al. 2014; Vaschillo et al. 2002). C'est à cette fréquence particulière, que la FC et la ventilation se synchroniseraient en phase à 0° (Song and Lehrer 2003; Vaschillo et al. 2002).

Les effets du contrôle de la respiration à une fréquence régulière et proche de 14 cycles/min montrent parfois une augmentation de la VFC et de ses hautes fréquences (Pagani et al. 1986), et parfois une diminution significative de la VFC (Patwardhan et al. 1995) (Voir aussi partie **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, p.**Erreur ! Signet non défini.**). Alors que dans le premier cas, l'augmentation des hautes fréquences suggère une augmentation de l'activité vagale, dans le second les auteurs suggèrent une activation sympathique liée au contrôle de la respiration et à l'activité mentale qu'elle suppose. Une autre étude ayant recours au blocage des récepteurs sympathiques montre que les modulations de la VFC liées au contrôle respiratoire n'étaient pas dues à l'activité sympathique (Sin et al. 2010a). Dans ces études, d'autres facteurs tels que le ratio inspiration/expiration, la présence ou non d'un temps d'arrêt en fin d'expiration ou le volume courant ne sont pas toujours contrôlés et pourraient expliquer la divergence des résultats.

Les effets du ratio inspiration/expiration sur l'augmentation de la VFC, selon que l'inspiration et l'expiration soient de même durée ou que l'expiration soit un peu plus longue, ne sont là encore pas toujours consistants. Certains auteurs concluent qu'un ratio où l'expiration est deux fois plus longue que l'inspiration (ratio 1 : 2) produit une augmentation de la VFC et en particulier de ses hautes fréquences (Modesti et al. 2015). D'autres auteurs montrent qu'un ratio où le temps d'expiration est égal au temps d'inspiration (ratio 1 : 1) produisent de plus grandes amplitudes de la VFC qu'un ratio à 40% de temps d'inspiration et 60% de temps d'expiration (Lin et al. 2014). D'autre part, lorsqu'on inclut un temps d'arrêt en fin d'expiration à une respiration contrôlée diaphragmatique de 6 cycles/min, on observe une augmentation plus importante des hautes fréquences associées à une diminution de la

FC, suggérant des effets potentiels sur l'activité vagale (Russell et al. 2017). Le volume courant semble aussi influencer la VFC, et ce pour des fréquences respiratoires lentes comprises entre 4 et 10 cycles/min, pour lesquelles l'amplitude de l'ASR était d'autant plus importante que le volume courant l'était aussi (Hirsch and Bishop 1981).

3.1.4 Connexions cœur-cerveau

L'intérêt de la cohérence cardiaque réside principalement dans le phénomène de résonance à l'origine d'une augmentation importante de l'amplitude de la VFC médiée par le nerf vague et de ses afférences sur le SNC (McCraty and Childre 2010). Les informations issues des récepteurs sensoriels au niveau du cœur (mécanorécepteurs et chémorécepteurs) sont traduites en impulsions électriques par les neurones sensoriels cardiaques puis relayées au SNC par le système nerveux cardiaque intrinsèque. Les afférences autonomes cardiaques transitent par la voie spino-thalamique jusqu'au thalamus notamment (Foreman and Qin 2007) et par le nerf vague sur le NTS (Paton 1998). Il est reconnu depuis plusieurs décennies que le nerf vague est composé à 80% de fibres afférentes (Paintal 1963) et de nombreux travaux se sont intéressés à l'intégration de cette activité vagale afférente provenant du cœur (Groves and Brown 2005; Whitteridge 1948). Plusieurs études en particulier ont montré des effets positifs de la stimulation du nerf vague sur l'activité cérébrale et notamment dans le traitement de l'épilepsie (Groves and Brown 2005). L'étude des potentiels évoqués cardiaques lors d'états cohérents produits par une respiration à 6 cycles/min a montré un lien de corrélation entre l'augmentation de la VFC et l'amplitude des potentiels évoqués mesurés sur le scalp (MacKinnon et al. 2013). En particulier, plus la puissance spectrale en basse fréquence était élevée, plus l'amplitude des potentiels évoqués était importante, suggérant l'implication du baroréflexe dans la stimulation des structures cérébrales. L'augmentation des afférences vagales du cœur pourrait améliorer la régulation émotionnelle et les fonctions cognitives. Pour expliquer ce phénomène, plusieurs modèles théoriques ont été proposés : la théorie polyvagale (Porges 2009), la théorie de l'intégration neuroviscérale (Benarroch 1993; Thayer and Lane 2000) sur lesquels s'appuie le modèle psychophysiologique développé par McCraty (McCraty and Childre 2010).

La théorie polyvagale

La théorie polyvagale intègre à la fois les processus d'interactions dynamiques entre le SNS et le SNP, mais aussi et surtout les échanges entre le SNA et différentes structures corticales et sous-corticales du SNC (Porges 2007, 2009). Porges positionne l'activité vagale au centre de ce modèle, en considérant à la fois ses efférences et ses afférences, ainsi que leurs interdépendances dans un *système de l'engagement social* (Porges 2009). Le nerf vague comprends des ramifications au niveau de la tête et du cou, dont les cordes vocales, permettant à l'Homme de développer ses interactions sociales, ce qui

suggère que l'expression des émotions et l'engagement social sont médiés par le nerf vague (Porges 1995) (Figure 25).

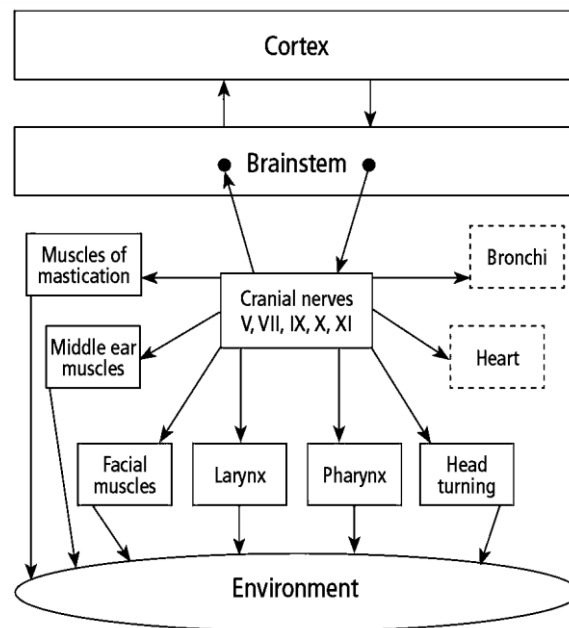


Figure 25 : Le système de l'engagement social de Porges (Porges, 2007).

En ce qui concerne la régulation vagale de l'activité cardio-respiratoire, le nerf vague serait dissocié en deux voies principales : une voie regroupant les neurones issus du noyau ambigu et une voie regroupant les neurones issus du noyau dorsal du nerf vague. Alors que le rythme cardiaque, la respiration et l'ASR seraient en premier lieu régulés par la voie issue du noyau ambigu, la voie issue du noyau dorsal du nerf vague produirait des effets bradycardisants très puissants. Cette organisation dichotomique permet d'expliquer ce qui est appelé le « paradoxe vagal », par lequel une augmentation de l'activité vagale entraîne par exemple une augmentation de la VFC sans pour autant ralentir le rythme cardiaque (Sargunaraj et al. 1996). Cette approche polyvagale s'appuie sur les caractéristiques adaptatives des états physiologiques qui influencent nos comportements et nos capacités d'auto-régulation émotionnelle.

La théorie de l'intégration neuroviscérale

Initialement proposée par Benarroch (Benarroch 1993) puis développée par Thayer et Lane (Thayer and Lane 2000), la théorie de l'intégration neuroviscérale suppose que les afférences neurovégétatives reçues par le NTS dans le tronc cérébral sont ensuite transmises à plusieurs structures du cerveau antérieur comprenant les cortex cingulaires, l'insula, le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hypothalamus (Figure 26). Ce modèle repose sur un réseau complexe de neurones et dont les ajustements dynamiques permettent de produire des réponses adaptatives de type viscéromotrices, neuroendocrines et comportementales (Thayer et al. 2009). La flexibilité de ce réseau de neurones est

indexée par la VFC : une VFC de grande amplitude reflète une bonne flexibilité des échanges nerveux, celle-ci est ainsi considérée par ces auteurs comme un indicateur de l'état émotionnel. L'intégration neuroviscérale proposée dans ce modèle suggère que la VFC, modulée par le nerf vague, et ses afférences sur le SNC pourraient contribuer à stimuler les fonctions cognitives et la régulation des émotions (Thayer et al. 2012).

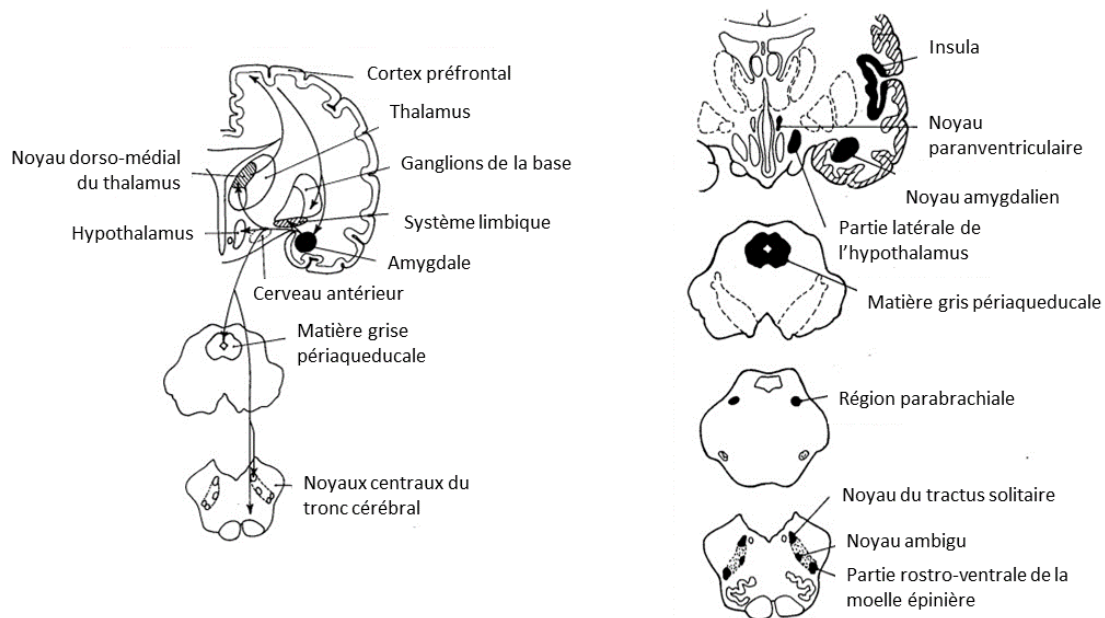


Figure 26 : Modèle de l'intégration neuro-viscérale. Ce modèle intègre les principales structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'activité autonome (à gauche) et les principales structures impliquées dans la production de réponses autonomes et comportementales tenant compte des émotions (à droite) (Benarroch 1993).

La résilience psychophysiologique

Plus récemment, McCraty et ses collaborateurs ont développé un modèle psychophysiologique intégrant l'harmonie des systèmes physiologiques et psychologiques reposant sur la cohérence entre leurs oscillations (McCraty and Childre 2010). Dans ce modèle, il s'agit de mettre en relation l'activité rythmique de l'ensemble des systèmes de régulation biologiques, sociaux et environnementaux comme des systèmes interconnectés (électroencéphalogramme, VFC, libération pulsatile d'hormones, etc.). La place des afférences vagales de la VFC sur les structures cérébrales développées dans la théorie polyvagale et le modèle de l'intégration neuroviscérale tient une place essentielle dans ce modèle (Figure 27). L'augmentation du taux de variation des neurones sensoriels cardiaques pendant des états cohérents augmenterait le trafic neuronal vagal et participerait au rétablissement de la balance sympatho-vagale (McCraty and Childre 2010). Le système ainsi stimulé, gagnant en variabilité et contraint d'osciller à de grandes amplitudes deviendrait plus compliant et ses afférences sur le SNC pourraient avoir des effets bénéfiques sur les fonctions physiologiques et psycho-émotionnelles (McCraty and Zayas 2014).

1. Une variabilité physiologique saine et des systèmes de régulation et d'inhibition efficaces déterminent la capacité de chacun à s'adapter et à répondre de façon appropriée aux modifications de son environnement, à s'autoréguler et à s'engager dans des relations sociales.
2. Les oscillations du rythme cardiaque traduites par la VFC reflètent la flexibilité du réseau de neurones et leurs échanges dynamiques entre le SNC et le SNA.
3. Les caractéristiques du pattern rythmique du cœur, au-delà de « la quantité » de VFC représentée par la puissance totale du signal, nous renseignent sur l'état émotionnel.
4. Les structures sous-corticales comparent constamment les informations sensorielles internes avec les expériences passées (rôle de l'amygdale) pour évaluer la balance bénéfices/risques de chaque situation et produire une réponse autonome et comportementale adaptée.
5. La cohérence cardiaque est caractérisée par un pattern rythmique cardiaque sinusoïdal associé à une augmentation de la VFC médiée par le nerf vague et une synchronisation entre respiration, fréquence cardiaque et pression artérielle ainsi qu'une augmentation de la synchronisation avec les rythmes de l'EEG.
6. La VFC peut être utilisée pour indexer les ressources cognitives et émotionnelles nécessaires à un fonctionnement efficace et adapté dans des environnements et des situations difficiles qui mettent à l'épreuve nos systèmes d'adaptation.
7. L'intervalle RR encode des informations physiologiques (potentiels d'action, libération pulsatile d'hormones) ce qui aide les différents systèmes à se synchroniser.
8. Le trafic vagal afférent provenant du cœur peut moduler les performances cognitives, l'expérience émotionnelle et les capacités d'auto-régulation via une stimulation de structures sous-corticales comprenant notamment le thalamus et l'amygdale.
9. L'augmentation de la VFC génère des modulations rapides perçues par les neurones sensoriels cardiaques (transduction de la pression artérielle, du rythme, ...) pendant des états cohérents augmente le trafic vagal qui inhibe la voie spino-thalamique au niveau de la moelle épinière.

3.2 APPLICATIONS CLINIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE

3.2.1 Entraînement par biofeedback

Depuis la fin des années 1990, les premiers appareils de biofeedback de la VFC ont permis la mise en place d'études cliniques et plusieurs examens de la littérature rapportent l'efficacité de la cohérence cardiaque chez des patients atteints de différentes maladies chroniques (Gevirtz 2013; Wheat and Larkin 2010). Une méta-analyse totalisant 484 sujets met en évidence les effets de la cohérence cardiaque sur le stress et l'anxiété avec un important effet de taille en pré-post intervention et en comparaison des groupes (bras standard versus bras contrôle) (Goessl et al. 2017). Globalement, les auteurs exposent les effets de l'entraînement à la cohérence cardiaque sur la régulation de la fonction autonome et de la balance sympatho-vagale, ainsi que l'état émotionnel et psychologique. Ce constat semble confirmé par une diminution des symptômes associée à une augmentation de la VFC et du tonus vagal (Ginsberg, Berry, and Powell 2010; Kim et al. 2010; Nolan et al. 2005, 2012; Patron et al. 2013). En considérant l'implication du SNA dans la pathogenèse du cancer et le développement des métastases (Ondicova and Mravec 2010), mais également de l'hypertension (Guyenet 2006) et de l'inflammation (Flierl et al. 2007), et en considérant que la VFC est un marqueur de morbi-mortalité toutes causes confondues (Dekker et al. 2000; Kors, Swenne, and Greiser 2007; Tsuji et al. 1994) et un marqueur pronostic du cancer (Zhou et al. 2016) ; les possibles effets régulateurs de la cohérence cardiaque sur la régulation du SNA suggèrent des effets prometteurs de la cohérence cardiaque dans la réhabilitation du malade chronique.

Une revue de littérature a été réalisée et a permis de relever la faisabilité et l'efficacité d'un entraînement à la cohérence cardiaque chez des patients atteints d'une maladie chronique (Fournié et al., soumis). Pour cela nous avons suivi la méthode PRISMA et sélectionné les articles publiés jusqu'en Avril 2019 selon des critères relatifs à la population, l'intervention, la méthode de comparaison, l'objectif et le design de l'étude (critères PICOS) (Liberati et al. 2009). Nous avons sélectionné les articles scientifiques publiés en anglais et en français, portant sur des études interventionnelles chez des patients adultes de plus de 18 ans atteints d'une maladie chronique ; les études devaient rapporter les effets mesurés sur des symptômes physiques et/ou psychologiques ; l'intervention devait comprendre un entraînement à la cohérence cardiaque seul (non associé à une autre intervention) d'au moins 2 séances avec l'utilisation d'un biofeedback de la VFC en temps réel et d'une respiration à 6 cycles/min. Nous avons décidé de considérer tous les « designs » d'étude et les méthodes de comparaison afin de porter une analyse complète sur la faisabilité et l'efficacité de cette intervention. Au total, 629 articles ont été passés en revue et 32 ont été retenus (Figure 28). Les 32 études sélectionnées impliquaient 1176 patients (37.9 ± 39.4) et avaient pour objectif principal

d'évaluer les effets de la cohérence cardiaque sur des variables psychophysiologiques. Les détails de la méthode de recherche par mots-clés ainsi que le détail des articles sélectionnés sont précisés dans l'article en ANNEXE 4 (p.261).

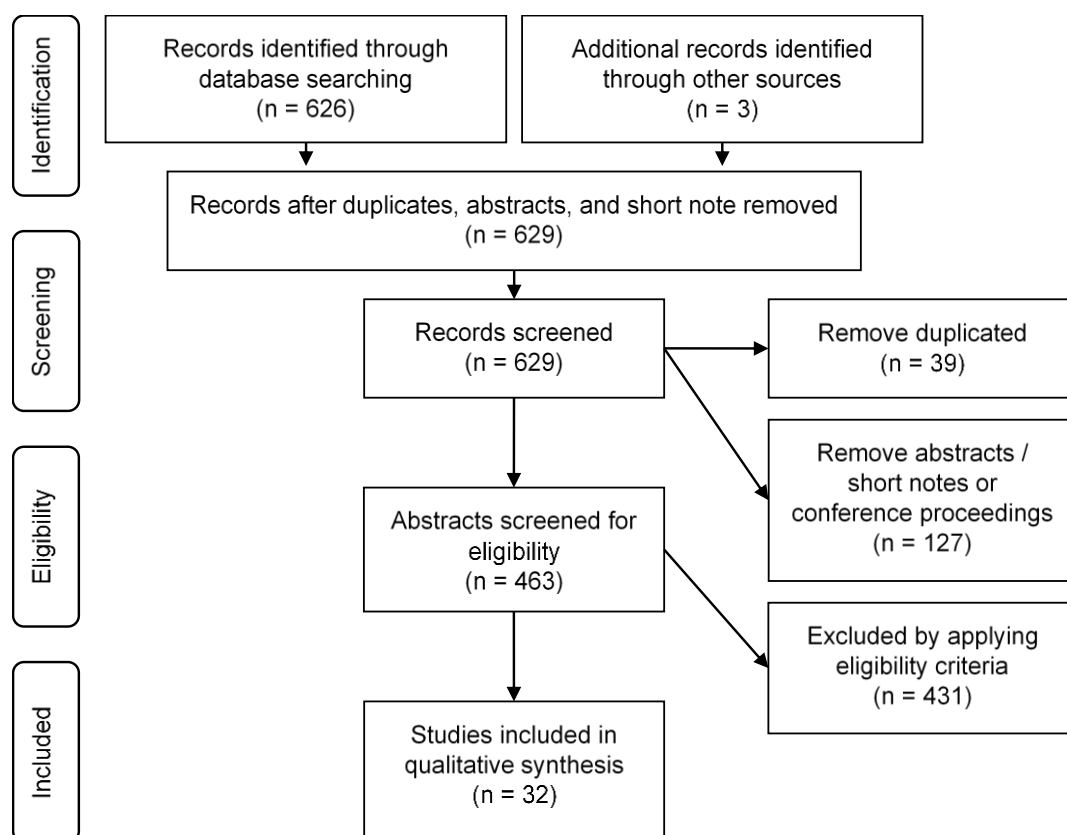


Figure 28 : PRISMA flow diagram.

3.2.2 Faisabilité chez des patients chroniques

Adhésion

La faisabilité de la cohérence cardiaque a été testée auprès de patients atteints de diverses maladies chroniques et dans divers contextes cliniques. Le taux d'abandon maximum rapporté était de près de 25 % pour les patients qui bénéficiaient de la cohérence cardiaque dans une étude longitudinale d'un an (Yu et al. 2018), et les taux de participation mesurés pour la pratique quotidienne de la cohérence cardiaque étaient supérieurs à 70 % (Lehrer et al. 2004 ; Schuman et Killian 2019). Les motifs d'abandon évoqués portaient sur des contraintes de temps, des problèmes de transport (Bertisch et al. 2011 ; de Bruin, van der Zwan, et Bögels 2016 ; Klimov et al. 2014 ; Swanson et al. 2009 ; Tan et al. 2011), la motivation (Hartogs et al. 2017), des problèmes financiers (Swanson et al. 2009) ou encore des problèmes médicaux (Greenberg et al. 2015 ; Swanson et al. 2009). En particulier, un protocole a été interrompu prématurément en raison d'un taux élevé d'abandon des patients atteints d'un cancer du poumon dû à la détérioration de l'état de santé ou à un décès, en lien avec l'évolution de la maladie (donc sans rapport avec la nature de l'intervention) (Greenberg et al. 2015).

Satisfaction

Dans l'ensemble, les patients étaient satisfaits de l'intervention et rapportaient une réduction du stress et une amélioration des émotions positives lors du biofeedback, avec des bénéfices persistants à long terme (Jester, Rozek et McKelley 2019 ; Reiner 2008 ; Schuman et Killian 2019 ; Tan et al. 2011 ; Trousselard et al. 2016) ; sur l'ensemble des articles sélectionnées, aucun des participants n'a fait part d'une insatisfaction. Notamment, les patients souffrant de schizophrénie ont volontairement terminé l'intervention sans obligation de présence et la plupart d'entre eux ont souhaité continuer par la suite en raison des bienfaits psychologiques ressentis (Trousselard et al. 2016). Parmi les patients âgés présentant des symptômes psychiatriques, un taux de satisfaction de 67 % a été signalé pour les effets positifs ressentis sur l'anxiété ou l'inquiétude, ainsi qu'un taux de satisfaction de 56 % pour l'état dépressif ou la tristesse et de 50 % pour le stress (Jester et al. 2019).

Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté en lien avec la pratique de la cohérence cardiaque, ce qui confirme la faisabilité de cette intervention chez les patients chroniques. Quelques effets indésirables légers ont été signalés, tels que des étourdissements (Reiner 2008) ainsi qu'une anxiété ressentie par les patients pour réussir les objectifs fixés par les exercices de biofeedback (est-ce que je vais y arriver ?) (Jester et al. 2019). Toutefois, ces problèmes n'ont été signalés qu'au début de la pratique et ont disparu au cours des séances. Pour éviter les aggravations possibles liées à une respiration lente et à l'hyperventilation, une période de familiarisation a été proposée pour diminuer progressivement le rythme respiratoire d'un rythme naturel de ~14 respirations/min à un rythme cible de ~6 respirations/min (Chang et al. 2020 ; Yu et al. 2018).

3.2.3 Efficacité sur les variables psychophysiologiques

Hypertension

Deux études (avec un total de 90 patients hypertendus) ont examiné la tension artérielle comme objectif principal et ont conclu que la cohérence cardiaque était efficace pour la réduire. Les résultats ont montré une réduction moyenne de la Pression Artérielle (Pa) systolique de $-9,6 \pm 11,8$ mmHg (Bertisch et al. 2011) et de $-2,1 \pm 0,9$ mmHg (Nolan et al. 2010) après 8 semaines de pratique quotidienne. Dans un essai contrôlé randomisé portant sur 65 patients, la cohérence cardiaque (comparée à la relaxation autogène) s'est révélée efficace pour réduire la Pa moyenne sur 24 heures, la Pa systolique sur 24 heures et la Pa diastolique sur 24 heures (Nolan et al. 2010). Une étude longitudinale portant sur 210 patients atteints de coronaropathie a indiqué une amélioration du pronostic cardiovasculaire sur un an, démontrée par une réduction des réadmissions et des visites aux urgences toutes causes confondues (Yu et al. 2018). En revanche, une étude portant sur 24 patients

atteints de coronaropathie n'a pas constaté de réduction de la Pa ; ce qui peut s'expliquer par le fait que toutes les valeurs initiales étaient dans les limites normales, car les patients étaient sous bêta-bloquants au début de l'étude (Climov et al. 2014).

Etat inflammatoire

Une association inverse entre les changements de l'état inflammatoire (mesuré à partir de la protéine C-réactive et de l'interleukine-6) et l'activité vagale efférente (mesurée à partir des hautes fréquences de la VFC, de l'intervalle RR et de l'activité baroréflexe) a été observée dans une étude portant sur 65 patients hypertendus (Nolan et al. 2012). Les auteurs ont supposé qu'une augmentation de l'activité vagale efférente pouvait supprimer les facteurs pro-inflammatoires selon le modèle du réflexe anti-inflammatoire cholinergique décrit par Tracey (Tracey 2007), ce qui suggère des effets anti-inflammatoires possibles de la cohérence cardiaque (Nolan et al. 2012).

Asthme

Deux essais contrôlés randomisés incluant 94 et 64 patients ont conclu que les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire s'amélioraient, et que l'inflammation des voies respiratoires et la consommation de médicaments diminuaient après une intervention en cohérence cardiaque (Lehrer et al. 2004, 2018). La cohérence cardiaque s'est avérée plus efficace que le biofeedback par électroencéphalogramme (EEG) et les soins standard pour réduire la consommation de médicaments (Lehrer et al. 2004) et l'inflammation des voies aériennes (Lehrer et al. 2018) ; mais aussi dans l'amélioration des symptômes de l'asthme (Lehrer et al. 2004, 2018), de la sensibilité des voies aériennes (Lehrer et al. 2018) et de la fonction pulmonaire (Lehrer et al. 2018) par rapport aux contrôles actifs (bénéficiant d'une autre intervention non-médicamenteuse).

Dépression, anxiété et état émotionnel

Sur 15 études évaluant la dépression en tant que variable dépendante, 12 ont montré des effets positifs significatifs de la cohérence cardiaque ; de même, dans 12 études évaluant le stress et l'anxiété, 9 ont montré des effets positifs significatifs de la cohérence cardiaque. La dépression, le stress et l'anxiété ont été réduits de manière significative dans 12 études totalisant 326 patients de profils cliniques différents : souffrant de dépression (Caldwell et Steffen 2018 ; Hartogs et al. 2017 ; Karavidas et al. 2007 ; Lin et al. 2019 ; Siepmann et al. 2008), de douleurs chroniques (Dobbin et al. 2013 ; Hassett et al. 2007), de stress chronique (Reiner 2008 ; van der Zwan et al. 2015), de troubles psychiatriques (Jester et al. 2019 ; Trousselard et al. 2016) et d'obésité (Meyer, Friederich, et Zastrow 2018). Une réduction de l'anxiété et de la dépression a été maintenue de plusieurs semaines à un an après l'intervention en cohérence cardiaque (Dobbin et al. 2013 ; Hassett et al. 2007 ; Lin et al. 2019 ; Siepmann et al. 2008 ; Yu et al. 2018 ; van der Zwan et al. 2015). D'autres résultats positifs liés à l'état

émotionnel ont été observés. Une diminution de l'inquiétude, de la colère ou de l'hostilité a été signalée dans 3 études totalisant 175 patients affectés par un stress chronique (de Bruin et al. 2016 ; Reiner 2008 ; van der Zwan et al. 2015) et 1 étude portant sur 10 patients souffrant de schizophrénie (Trousselard et al. 2016).

Troubles du sommeil

Sur les 5 études qui se sont intéressées à l'évaluation des troubles du sommeil, 4 (totalisant 186 participants) ont montré des améliorations de la qualité du sommeil après une intervention en cohérence cardiaque chez des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (Lin et al. 2019), de stress post-traumatique (PTSD) (Zucker et al. 2009) et de troubles anxieux (Reiner 2008 ; van der Zwan et al. 2015). Cependant, aucune amélioration du sommeil n'a été mesurée chez 12 patients atteints de fibromyalgie (Hassett et al. 2007).

Stress post-traumatique

Les symptômes spécifiques du stress post-traumatique ont diminué de manière significative après 4 à 8 semaines d'intervention en cohérence cardiaque dans 3 études incluant 60 patients (Schuman et Killian 2019 ; Tan et al. 2011 ; Zucker et al. 2009). Les résultats ont montré des effets à long terme lors du suivi de 16 semaines (Schuman et Killian 2019) et ont été associés à une réduction de l'insomnie et de la dépression (Zucker et al. 2009). La cohérence cardiaque n'a pas été plus efficace que les soins standards dans une étude portant sur un petit échantillon de 20 patients (Tan et al. 2011) et semblait avoir des effets équivalents à la relaxation musculaire progressive dans une autre étude portant sur 38 patients (Zucker et al. 2009).

Capacités cognitives

Des améliorations des capacités cognitives ont été signalées avec des augmentations significatives des capacités d'attention et du fonctionnement exécutif chez des patients affectés par un stress chronique (de Bruin et al. 2016), des capacités d'attention chez des patients présentant des symptômes psychiatriques (Jester et al. 2019), et de la mémoire chez des patients souffrant de stress post-traumatique (Ginsberg, Berry, et Powell 2010). En outre, 38 patients ayant subi un accident ischémique cérébral aigu ont montré des améliorations significatives de leurs capacités cognitives (Chang et al. 2020). Cependant, chez 13 patients atteints de lésions cérébrales chroniques, aucune amélioration des capacités cognitives n'a été constatée, probablement en raison de la nature des lésions neurologiques (Kim et al. 2013).

Douleur

Après une intervention en cohérence cardiaque, les douleurs avaient diminué dans 3 études incluant 12 patients atteints de fibromyalgie (Hassett et al. 2007), 61 patients atteints du syndrome du côlon

irritable (Dobbin et al. 2013) et 24 patients souffrant de douleurs chroniques liées au stress (Hallman et al. 2011). Parmi elles, deux études ont révélé que les bénéfices étaient maintenus 3 mois après la fin de l'intervention (Dobbin et al. 2013 ; Hassett et al. 2007). Cependant, ces résultats sont nuancés par une autre étude qui n'a pas montré de réduction significative de la douleur chez des patients présentant différents profils de douleur chronique (Weeks et al. 2015). Aucune donnée n'a été fournie concernant la prescription et/ou la consommation d'antalgiques.

Qualité de vie

L'amélioration de la qualité de vie, en particulier un mode de vie plus actif et une augmentation du fonctionnement social et physique, était associée à une diminution de la douleur (Dobbin et al. 2013 ; Hallman et al. 2011) et des symptômes spécifiques du stress post-traumatique (Schuman et Killian 2019 ; Zucker et al. 2009). Chez les patients atteints de fibromyalgie, les symptômes dépressifs ont diminué après l'intervention, et une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une réduction de la douleur ont été signalées au bout de trois mois (Hassett et al. 2007). Cependant, alors qu'une étude portant sur 35 patients atteints d'insuffisance cardiaque a montré une amélioration de la tolérance à l'exercice grâce à une plus grande distance parcourue en 6 minutes et à une dyspnée moindre lors du suivi à 12 semaines, elle n'a pas observé d'amélioration significative de la qualité de vie (Swanson et al. 2009).

Fonction autonome

Parmi les 32 études incluses dans cette revue systématique, 18 ont décrits les effets de la cohérence cardiaque sur la VFC. Tout d'abord, une augmentation du ratio de cohérence entre les séances (Climov et al. 2014 ; Ginsberg et al. 2010 ; Hartogs et al. 2017 ; Kim et al. 2013), indiquant une synchronisation élevée entre les systèmes respiratoire et cardiovasculaire, illustre le fait que les patients ont correctement effectué les exercices de cohérence cardiaque. Ensuite, une diminution de la fréquence cardiaque moyenne (Karavidas et al. 2007 ; Nolan et al. 2010 ; Siepmann et al. 2008) et de la fréquence respiratoire au repos (Lin et al. 2019 ; Meyer et al. 2018) d'une séance sur l'autre suggèrent des effets d'une pratique régulière. L'évolution des indicateurs de la VFC dans le domaine temporel, tels que le SDNN (Caldwell et Steffen 2018 ; Chang et al. 2020 ; Karavidas et al. 2007 ; Lin et al. 2019 ; Meyer et al. 2018 ; Zucker et al. 2009), le pNN50 (Karavidas et al. 2007) ou le RMSSD (Chang et al. 2020) ; et dans le domaine fréquentiel, telle que la puissance totale (Chang et al. 2020 ; Lehrer et al. 2004 ; Lin et al. 2019 ; Meyer et al. 2018 ; Patron et al. 2013), révèlent une amélioration du contrôle autonome cardiaque (Malik 1996).

Certaines études ont démontré des corrélations entre l'amélioration des résultats cliniques et l'amélioration des indicateurs de la VFC (Ginsberg et al. 2010 ; Kim et al. 2013 ; Nolan et al. 2005, 2012

; Patron et al. 2013 ; Zucker et al. 2009). Ces résultats montrent les effets régulateurs de la cohérence cardiaque sur la fonction autonome, améliorant ainsi les variables psychophysiologiques, comme cela a déjà été suggéré dans la littérature (Gevirtz 2013 ; McCraty et Childre 2010).

3.2.4 Considérations méthodologiques et perspectives pratiques

Interprétation des indicateurs fréquentiels de la VFC

Pendant la respiration spontanée au repos (environ 10-15 cycles/min), la puissance spectrale en HF de la VFC reflète l'activité du SNP et la puissance spectrale en BF reflète principalement l'activité baroréflexe produite par le SNP et le SNS (Elghozi et Julien 2007). Par conséquent, alors qu'une augmentation des HF démontre sans aucun doute une augmentation du tonus vagal, une augmentation des BF indiquerait une augmentation du contrôle baroréflexe, médiée par le SNS (Elghozi et Julien 2007). Qu'il s'agisse de l'augmentation des hautes ou des basses fréquences, les auteurs l'interprètent comme le rétablissement du tonus vagal. D'autres auteurs suggèrent en effet que la fréquence respiratoire entraîne un basculement de l'activité vagale des hautes vers les basses fréquences pour une fréquence respiratoire inférieure à 9 cycles/min (Laborde et al. 2017 ; Shaffer et Ginsberg 2017 ; Shaffer et al. 2014).

Plusieurs aspects méthodologiques concernant l'acquisition du signal de VFC diffèrent selon les protocoles, tels que la durée d'enregistrement, l'appareil utilisé (ECG ou capteur de pouls), les indices mesurés et les conditions de respiration. La respiration n'a jamais été surveillée dans aucun des protocoles, et donc aucune information sur la fréquence de respiration, le volume courant ou le ratio inspiration/expiration n'est précisée malgré leurs effets connus sur la VFC (Larsen et al. 2010). D'autres facteurs pourraient également être impliqués dans les modifications de la VFC, tels que les médicaments et l'activité physique (Fatisson et al. 2016), ils devraient être considérés comme des facteurs confondants. Par conséquent, les résultats concernant l'amélioration des indices de la VFC doivent être interprétés avec prudence car ils ne démontrent pas de lien de cause à effet entre la pratique de la cohérence cardiaque et la régulation de la fonction autonome.

La cohérence cardiaque par rapport aux interventions contrôles

Dans le cadre de cette revue systématique, nous avons inclus des protocoles de designs différents. La cohérence cardiaque était généralement efficace par rapport aux groupes contrôles (soins standard ou listes d'attente) (Caldwell et Steffen 2018 ; Hallman et al. 2011 ; Lehrer et al. 2004 ; Lin et al. 2019 ; Meyer et al. 2018 ; Yu et al. 2018) mais n'a pas été plus efficace que les contrôles actifs impliquant d'autres interventions non-médicamenteuses (de Bruin et al. 2016 ; Dobbin et al. 2013 ; Lehrer et al. 2004, 2018 ; Nolan et al. 2005 ; Zucker et al. 2009 ; van der Zwan et al. 2015). Ces résultats ne sont pas surprenants étant donné les bénéfices déjà connus de la relaxation autogène (Nolan et al. 2005), la

relaxation musculaire progressive (Zucker et al. 2009), le biofeedback par électroencéphalogramme (Lehrer et al. 2004, 2018), l'hypnothérapie (Dobbin et al. 2013), la méditation de pleine conscience et l'activité physique (de Bruin et al. 2016 ; van der Zwan et al. 2015). Toutefois, aucune des autres interventions non-médicamenteuses utilisées n'a montré une amélioration des indices de la VFC.

Recommandations de pratique

La plupart des protocoles analysés comprenaient 4 à 12 séances supervisées associées à une pratique quotidienne à domicile. Les séances supervisées étaient destinées à assurer la réalisation des exercices de biofeedback, tandis que la pratique à domicile visait à renforcer l'enseignement de la respiration diaphragmatique et à stimuler la réactivité de la VFC. Les auteurs ont noté un effet dose-réponse entre la pratique et la réduction de la symptomatologie (Bertisch et al. 2011 ; de Bruin et al. 2016 ; Reiner 2008 ; van der Zwan et al. 2015), suggérant la nécessité d'une pratique fréquente et régulière afin de produire les effets attendus. Sur la base des articles examinés, nous pouvons supposer que la pratique optimale devrait inclure au moins une séance supervisée suivie d'une pratique régulière à domicile d'au moins 10 minutes par jour pendant 4 semaines. Ces recommandations doivent être ajustées selon le profil du patient en fonction de ses capacités, avec la possibilité de réaliser davantage de séances supervisées et des protocoles plus longs, si nécessaire.

Diverses recommandations ont été formulées par les auteurs des protocoles passés en revue. Parmi elles, prévoir une période de familiarisation à la pratique d'une respiration lente au début du protocole pour éviter de légers effets indésirables (vertiges ou essoufflement) (Chang et al. 2020 ; Yu et al. 2018) ; introduire une respiration abdominale lèvres pincées avec une expiration légèrement prolongée pour faciliter l'apprentissage de la respiration lente (Chang et al. 2020 ; Lehrer et al. 2004) ; et réduire progressivement le temps d'exposition au biofeedback visuel tout au long de l'intervention pour favoriser une plus grande autonomie dans la pratique de la cohérence cardiaque (Weeks et al. 2015). De plus, le protocole de Lehrer met en garde contre une respiration trop profonde pour surcompenser la respiration lente (Lehrer et al. 2013). En ce qui concerne les modalités des consignes respiratoires, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir la méthode la plus efficace. Alors que certains auteurs concluent qu'un rapport 1:1 (inspiration : expiration) est plus efficace qu'une expiration prolongée (40 % d'inspiration et 60 % d'expiration) pour augmenter la VFC (Lin, Tai et Fan 2014), d'autres ont montré des effets significatifs d'un rapport 1:2 sur la VFC et la sensibilité baroréflexe (Modesti et al. 2015). La cohérence cardiaque était souvent basée sur un rythme respiratoire d'environ 6 cycles/min, bien qu'il ait été établi que la fréquence de résonance de la VFC de l'individu permet d'atteindre plus facilement l'état de cohérence cardiaque (Vaschillo et al. 2006).

Perspectives pour les recherches futures

Nos résultats sont en accord avec d'autres études qui ont rapportés des effets positifs de la cohérence cardiaque sur les résultats cliniques et concluent que cette intervention est faisable et prometteuse pour la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques (Gevirtz 2013 ; Goessl et al. 2017 ; Wheat et Larkin 2010). Dans l'ensemble, les auteurs suggèrent que la cohérence cardiaque pourrait rétablir l'équilibre du SNA et l'autorégulation émotionnelle, ce qui est illustré par la corrélation positive entre les résultats cliniques et les indicateurs de la VFC (Ginsberg et al. 2010 ; Kim et al. 2013 ; Nolan et al. 2005, 2012 ; Patron et al. 2013). Compte tenu de l'implication du SNA dans la pathogenèse (De Couck, Mravec et Gidron 2012) et du fait que la VFC est un marqueur de morbi-mortalité toutes causes confondues (Tsuji et al. 1994), un éventuel effet régulateur de la VFC sur la fonction autonome offre des perspectives prometteuses dans la recherche en psychophysiologie.

D'autres essais contrôlés randomisés doivent être menés pour évaluer plus précisément l'efficacité de la cohérence cardiaque par rapport aux soins standard et aux conditions de contrôle actif (relaxation, méditation de pleine conscience, activité physique). Entre autres, la respiration (fréquence, volume courant et rapport inspiration/expiration), le niveau d'activité physique et la médication doivent être considérés comme des facteurs confondants (Fatisson et al. 2016). Les différents indices temporels et fréquentiels de la VFC doivent être interprétés avec précaution en fonction de la respiration et des modalités de l'acquisition du signal de la VFC (Shaffer et Ginsberg 2017). Une analyse de la VFC en condition dynamique et une analyse plus complète de la fonction autonome (mesure de la pression artérielle par exemple) permettraient de conduire une interprétation plus précise des résultats. Enfin, tant en ce qui concerne les méthodes d'intervention que la communication des données, des recommandations standards devraient être suivies dans les études futures afin de faciliter la réalisation de méta-analyses et de revues systématiques (Laborde et al. 2017).

CHAPITRE 2 : PROBLEMATIQUE GENERALE DES TRAVAUX DE THESE

Examen de la littérature : quels constats ?

L'exploration des cadres théoriques relatifs aux spécificités des hémopathies malignes et à l'activité physique dans la réhabilitation post-cancer ; à la variabilité de la fréquence cardiaque comme indicateur de bonne santé ; ainsi qu'aux mécanismes de la cohérence cardiaque et à ses applications cliniques ; nous amène à dresser plusieurs constats (Figure 29) :

Le cancer et ses traitements impactent durablement la qualité de vie des patients et la fonction autonome.

La qualité de vie liée à la santé est un concept multidimensionnel qui se définit par ses composantes physiques, psychologiques et sociales et rassemble de nombreux concepts tous liés à la perception que le patient a lui-même de son statut de santé (Leplège 1997). En hématologie, la complexité du parcours de soins (du diagnostic et des différentes phases de traitements), investit le patient et son entourage pendant plusieurs années. La gestion du risque hémorragique et infectieux implique des précautions qui se répercutent directement sur le mode de vie des patients (Lewalle et al. 2019), et plus encore dans le cas d'un isolement en chambre stérile où les restrictions sont nombreuses et s'ajoutent à l'agressivité du traitement et à l'isolement (Faucher et al. 2019).

Les répercussions du cancer et de ses traitements sont nombreuses. Elles peuvent être de nature physiques, par la réduction des performances qui impactent directement les activités quotidiennes ; de nature psychologiques et émotionnelles, en partie liées à la brutalité du diagnostic et aux craintes relatives à la survie ; et enfin de nature sociales, induites par l'arrêt du travail, la perte de revenus totale ou partielle, l'interruption de certaines relations sociales à cause du temps consacré aux soins et de la très grande fatigue générée par les traitements (Bottomley 2002; Mosher et al. 2009). Ces répercussions sur la qualité de vie, même si elles s'améliorent progressivement, persistent durablement des mois voire des années après la fin des traitements (Gulke et al. 2012; Wu and Harden 2015).

La maladie chronique est responsable d'une altération de la fonction autonome qui se traduit par une diminution de la VFC et un déséquilibre sympatho-vagal. La présence d'un stress physiologique chronique est à l'origine d'un état de vigilance permanent de l'organisme générant une suractivation sympathique, qui provoque par conséquent une inhibition des processus de récupération et de régénération (Chrousos 2009). S'ajoutent à cela les effets indésirables des traitements qui prédisposent les patients atteints de cancer à un dysfonctionnement du SNA (Coumbe and Groarke 2018; De Couck and Gidron 2013). Ce déséquilibre physiologique se manifeste par une diminution globale de la VFC et une suractivation sympathique, au détriment du tonus vagal. En conséquence, la survie des patients atteints de cancer en serait directement affectée : une VFC élevée est associée à une survie plus longue (Kloter et al. 2018; Zhou et al. 2016). Il semblerait qu'une activité

parasympathique plus élevée aurait un effet inhibiteur sur l'inflammation dans le micro-environnement tumoral ce qui pourrait expliquer l'effet protecteur d'une activité vagale élevée chez les patients cancéreux (Giese-Davis et al. 2015; Zhou et al. 2016). Par conséquent, la VFC pourrait être considérée comme un indicateur de la survie chez des patients atteints de cancer (Kloter et al. 2018).

L'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints d'hémopathie maligne met en évidence une altération durable qui pourrait persister jusqu'à 3 ans post-greffe (Grulke et al. 2012) et plusieurs auteurs suggèrent qu'une prise en charge des symptômes persistants devrait être proposée jusqu'à un an après la fin des traitements (Baker et al. 1999; Wu and Harden 2015). De même, étant donné que la VFC est un indicateur de morbi-mortalité toutes causes confondues (Tsuji et al. 1994) et de survie chez les patients atteints d'un cancer (Kloter et al. 2018), nous devons considérer la nécessité d'accompagner les patients dans leur retour à une vie active et autonome ; de restaurer un équilibre physiologique par l'augmentation de la variabilité cardiaque et la régulation de la balance sympatho-vagale ; et d'améliorer la qualité de vie après cancer.

L'activité physique adaptée dans la réhabilitation des patients atteints d'hémopathie maligne.

Les patients atteints d'une maladie chronique sont d'autant plus sédentaires du fait d'une grande fatigue, d'une diminution des capacités physiques et psychologiques, et d'un environnement qui n'est pas toujours favorable à la pratique d'une activité physique adaptée (Granger et al. 2017). Comme nous avons pu le voir, les hémopathies malignes font l'objet de nombreuses hospitalisations et de nombreuses restrictions du fait du risque hémorragique et infectieux, participant aux cercles vicieux du déconditionnement physique et de la désadaptation progressive à l'effort (Berthouze-Aranda and Reynes 2011; Préfaut and Ninot 2009).

Le déconditionnement cardiovasculaire lié au repos prolongé et l'inactivité est cependant réversible et peut être contrecarré par la pratique d'une activité physique (Hughson and Shoemaker 2015). En effet, l'activité physique est reconnue pour ses effets positifs sur la régulation du SNA, en favorisant l'augmentation globale de la VFC, la réduction de l'activité sympathique et l'augmentation du tonus vagal (Borresen and Lambert 2008). Pour cela il semblerait qu'une intensité vigoureuse soit d'autant plus efficace (Rennie 2003). Une étude ayant évalué les effets d'un programme d'activité physique de 16 semaines a montré une augmentation de la VFC, qui se traduit par une augmentation de la puissance totale, chez des patients ayant participé au programme après leurs traitements par rapport à des sujets contrôles (Niederer et al. 2012). A notre connaissance, aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'hémopathie maligne.

Les programmes d'activité physique en hématologie basés sur le reconditionnement à l'effort aérobie, en résistance et de relaxation ou d'étirements sont bien tolérés par les patients (Schmitz 2005), y

compris pour les patients avant, pendant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Persoon et al. 2013; Schmitz et al. 2010). Les preuves d'efficacité de l'activité physique sur la qualité de vie de patients atteints de cancer sont de niveaux variables selon les modalités d'exercice et il semblerait que des programmes d'au moins 6 semaines, comprenant 2 à 5 séances par semaine, combinant un reconditionnement en aérobie et en force, à intensité modérée et démarrés pendant l'hospitalisation soient les plus efficaces (Wiskemann 2013; Wiskemann and Huber 2008). Bien que des programmes de 6 à 12 semaines, réalisés pendant l'hospitalisation ou après une greffe de cellules souches ont montré une amélioration significative de la condition physique (capacités cardiovasculaires, force), les résultats n'ont pas été significatifs sur les variables psychosociales de la qualité de vie, la fatigue et le bien-être psychologique (Jarden et al. 2009; Knols et al. 2011). Ces résultats suggèrent que l'activité physique pourrait avoir des effets plus limités sur l'état psychologique, ouvrant la voie à l'étude d'interventions combinées et complémentaires pour chercher à optimiser les effets de l'activité physique sur l'amélioration de la qualité de vie de patients traités pour une hémopathie maligne.

La possible valeur ajoutée de la cohérence cardiaque

Les mécanismes de régulation de la VFC (efférences) et les mécanismes de l'intégration neuroviscérale (afférences), conduisent à supposer que non seulement notre état émotionnel influence la VFC (peur, colère, empathie) mais les afférences cardiovasculaires pourraient en retour influencer nos capacités d'adaptation et d'auto-régulation (Thayer et al. 2009). La place de l'activité vagale efférente et afférente est déterminante dans le développement des maladies chroniques et dans le maintien d'un équilibre physiologique (De Couck et al. 2012). Le modèle psychophysiologique développé par McCraty suppose que la cohérence cardiaque est à l'origine d'une plus grande résilience de l'ensemble des systèmes de l'organisme (McCraty and Zayas 2014). Le concept de résilience renvoi ici à une auto-régulation émotionnelle et physiologique permettant de restaurer un état d'équilibre après une exposition à des contraintes physiques et émotionnelles.

L'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback de la VFC est une INM utilisée pour améliorer la régulation de l'état émotionnel et l'équilibre physiologique du système nerveux autonome (Gevirtz 2013). Cette intervention consiste en la pratique régulière d'une respiration lente et profonde à la fréquence particulière de 6 cycles/min produisant de grandes amplitudes de la VFC et repose sur l'utilisation du biofeedback de la VFC (Vaschillo, Vaschillo, and Lehrer 2006). Les effets de la cohérence cardiaque sur le stress et l'anxiété ont été largement démontrés (Goessl et al. 2017) et les résultats tendent à montrer une restauration d'un équilibre physiologique par une augmentation de la VFC et du tonus vagal (Gevirtz 2013). La revue systématique de la littérature que nous avons réalisée au sujet des effets d'un entraînement à la cohérence cardiaque nous amène à considérer que cette

intervention pourrait avoir des bénéfices complémentaires de l'APA sur la régulation autonome cardiaque et les dimensions psycho-émotionnelles de la qualité de vie.

Recherche scientifique

Notre questionnement scientifique repose sur l'évaluation des effets d'une intervention combinant activité physique adaptée (APA) et cohérence cardiaque (CC) dans l'amélioration des différentes dimensions de la qualité de vie et de la VFC chez des patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne (Figure 29). Deux questions de recherche ont orienté nos travaux :

En quoi la cohérence cardiaque pourrait constituer une intervention non-médicamenteuse complémentaire de l'activité physique adaptée dans la réhabilitation post-traitement d'une hémopathie maligne ? Quelle serait sa valeur ajoutée sur l'amélioration de la qualité de vie et la restauration d'un équilibre psychophysiologique chez ces patients ?

Pour tenter d'y répondre, plusieurs études ont été mises en place au cours de cette thèse :

- ❖ Etude 1 et 2 : évaluation des effets d'un programme d'intervention combinant APA et CC en hématologie comprenant d'abord la présentation d'une étude de faisabilité du programme APA (étude 1) ; puis des résultats intermédiaires de l'essai contrôlé randomisé APACCHE, actuellement toujours en cours (Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEmatologic patients) (étude 2).
- ❖ Etude 3 : étude expérimentale menée chez des sujets adultes sains, apportant des précisions sur des aspects plus fondamentaux dans la compréhension des mécanismes physiologiques qui sous-tendent l'état de cohérence cardiaque.
- ❖ Etude 4 : évaluation qualitative des interventions APACCHE sur la qualité de vie perçue par les patients au moyen de l'entretien sociologique.

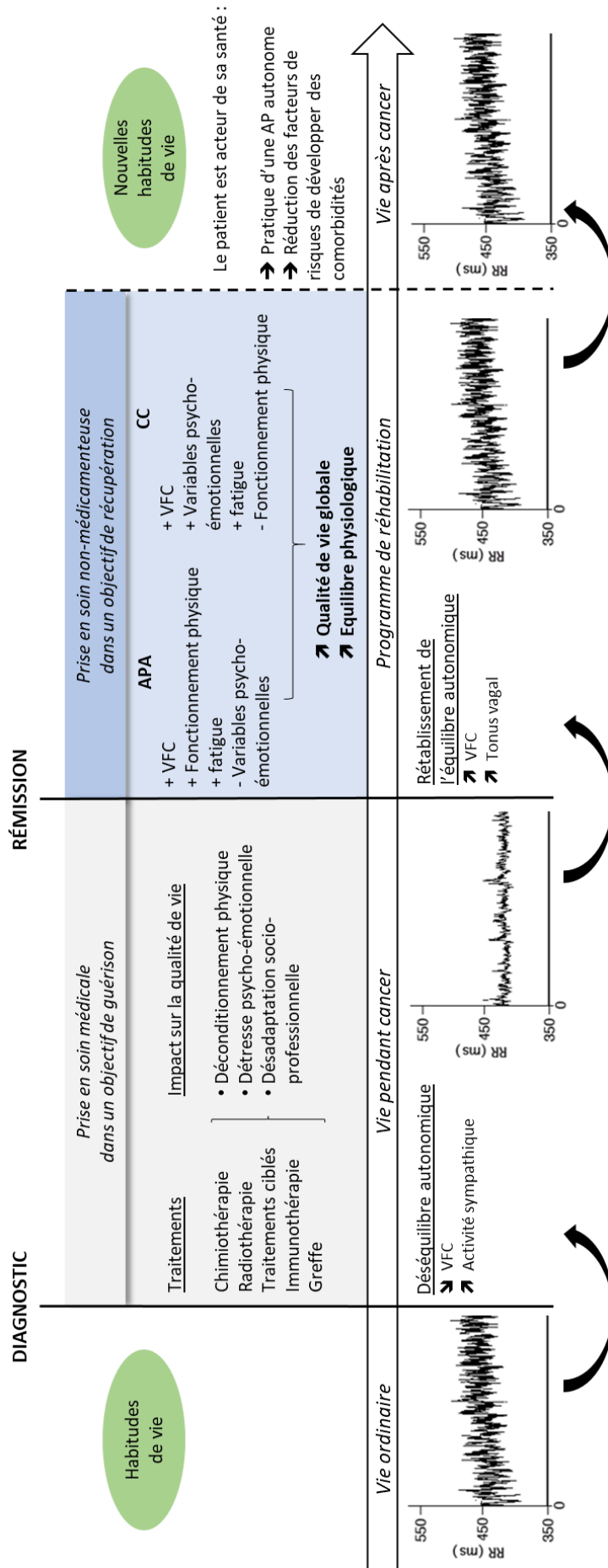


Figure 29 : Principaux constats. Parcours de soin des patients traités pour une hémopathie maligne et intérêt d'un programme de réhabilitation en Activité Physique Adaptée (APA) et Cohérence Cardiaque (CC) en post-traitement dans l'optimisation d'un retour à une vie active et autonome. VFC : Variabilité de la Fréquence Cardiaque.

CHAPITRE 3 : TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Etude 1 : Faisabilité d'un programme d'APA en tant que soin de support chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne

Valorisation scientifique

La mise en place d'un programme APA dans le service d'hématologie et l'étude de sa faisabilité a donné lieu à 2 posters en congrès international (1) et national (1) ; à la publication dans un acte de congrès (1) ; et à une présentation orale lors d'un colloque national organisé à la Réunion (1).

Posters

Fournié C, Verkindt C, Cabrera Q, Bouscaren N, Mohr C, Zunic P, Dalleau G. Pilot Study: First Results of an Adapted Physical Activity Program in Hematologic Patients. *International Behavioural Trials Network*, Montréal, Mai 2018. (ANNEXE 7, p.287)

Fournié C, Cabrera Q, Verkindt C, Trouspance D, Bouscaren N, Dalleau G, Mohr C, Zunic P. Evaluation d'un programme d'activité physique adaptée sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété de patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne ou d'une allogreffe : résultats d'une étude de faisabilité intermédiaire. *Société Francophone de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire*, Nice, Novembre 2017. (ANNEXE 5, p. 281)

Actes de congrès

Fournié C, Verkindt C, Cabrera Q, Bouscaren N, Mohr C, Zunic P, et al. (2019) Pilot Study: First Results of an Adapted Physical Activity Program in Hematologic Patients. *Annals of Behavioral Medicine*. (ANNEXE 2, p.237)

Présentation orale

Fournié C. Activité Physique Adaptée et Allogreffe. *Journées d'hématologie clinique et biologique*, La Réunion, Octobre 2017.

4.1 INTRODUCTION

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers défini par une atteinte cancéreuse des cellules sanguines de lignée myéloïde et/ou lymphoïde (Sant et al. 2010). Les différentes formes d'hémopathies malignes ont été répertoriées par l'Organisation Mondiale de la santé en 2008 (Campo et al. 2011) dont les critères ont été révisés en 2016 (Arber et al. 2016), allant de certaines formes lymphoïdes indolentes et chroniques à des formes plus agressives de leucémies aiguës.

Les hémopathies malignes sont responsables d'une altération de la qualité de vie des patients dans ses composantes physiques, psychologiques et sociales en lien avec la maladie et ses traitements ; et d'une persistance de certains symptômes après la fin des traitements (Aaronson et al. 1993; Grulke et al. 2012; Mosher et al. 2009). Les cures de chimiothérapie à haute dose et la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont responsables de complications physiologiques telles que des cardiomyopathies (Monsuez et al. 2010), des neuropathies (Staff et al. 2017) et une insuffisance médullaire à l'origine de risques hémorragiques et infectieux (Banfi et al. 2001). Alors que la plupart des patients greffés retrouvent leurs activités quotidiennes dans l'année suivant la greffe, les patients expriment souvent une persistance de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression au cours de l'année suivant la greffe (Grulke et al. 2012; Mosher et al. 2009). Trois ans après leurs traitements, les patients ont des niveaux de fatigue, de dyspnée et d'insomnie plus élevés que la population générale (Grulke et al. 2012). Ces symptômes sont connus pour leurs conséquences négatives sur le fonctionnement physique et les capacités cognitives, et plus généralement sur la qualité de vie. Au-delà des symptômes persistants, des conséquences psychologiques et sociales liées à l'image de soi, l'anxiété, l'isolement et la peur de la rechute sont exprimés par de nombreux patients après une greffe (Baker et al. 1999).

L'altération durable de la qualité de vie implique par conséquent que la prise en charge des symptômes devrait être poursuivie après la fin des traitements pour accompagner les patients dans leur retour à une vie active et autonome (Baker et al. 1999; Wu and Harden 2015). Les programmes d'activité physiques en hématologie basés sur le reconditionnement à l'effort aérobie, en résistance et de relaxation ou d'étirements sont bien tolérés par les patients (Schmitz 2005), y compris pour les patients avant, pendant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Persoon et al. 2013). Les programmes d'intervention de type aérobie combinés à un entraînement en résistance, ont montré des effets positifs sur les capacités physiques, la fatigue et la qualité de vie en fonction des modalités d'exercice (Knips et al. 2019; Schmitz et al. 2010; Wiskemann 2013). D'autres effets positifs sur la fonction immunitaire, avec des périodes plus courtes de neutropénie et de thrombocytopénie, ont été mesurés chez des patients greffés (Wiskemann and Huber 2008). Les programmes combinant

entraînement aérobie et en résistance à intensité modérée (12 à 14 sur l'échelle de Borg, 70 à 80% de la FC max), de plus de 30 minutes, 3 à 5 fois par semaine pendant 6 à 12 semaines semblent être les plus efficaces chez des patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques (Wiskemann and Huber 2008).

Objectif et hypothèse

Les objectifs de cette étude sont d'abord d'évaluer la faisabilité d'un programme APA de 12 semaines chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne, en termes d'adhésion, de mise en place du programme et d'évaluation de la condition physique. Nous testons la faisabilité organisationnelle du programme APA au sein du service comprenant la prescription médicale d'APA, l'évaluation et le suivi des patients au cours du programme, ainsi que les questionnaires prévus dans le cadre d'une étude clinique ultérieure (voir étude 2, p.125). Ensuite, nous souhaitons évaluer les effets du programme APA sur la condition physique des patients ainsi que leur adhésion à ce programme.

- H1 : Le programme APA et son déroulement, de la prescription médicale d'APA jusqu'à la fin de l'intervention, est faisable chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne.
- H2 : Les patients ont de meilleures capacités physiques à la fin du programme APA.

4.2 MATERIELS ET METHODE

4.2.1 Population d'étude

Critères d'inclusion

Pour participer à cette étude de faisabilité, les patients devaient être atteints d'une hémopathie maligne dans les 3 ans post-traitements, toute forme confondue, être âgés de 18 à 70 ans et bénéficier d'une indication médicale à la pratique d'une APA dans l'objectif d'un reconditionnement physique. Tous les patients devaient donner leur consentement pour participer à l'étude.

Critères d'exclusion

Les patients sous tutelle ou curatelle, ou présentant une contre-indication à la pratique de l'APA (décision prise en concertation avec l'enseignant APA selon les préconisations de l'INCa (INCa 2017)) ne pouvaient pas être inclus dans cette étude de faisabilité. Les patients ne devaient pas non plus être inclus dans un autre protocole portant sur une intervention non-médicamenteuse afin d'éviter un biais potentiel dans l'évaluation de la qualité de vie.

4.2.2 Mesures et évaluation

Faisabilité et adhésion

La faisabilité a été évaluée à partir des événements indésirables et des incidents éventuellement relevés par le médecin hématologue pendant la participation au programme APA. Les difficultés éventuelles rencontrées relatives à la mise en œuvre opérationnelle du programme APA étaient également relevées pour permettre des ajustements au besoin. L'adhésion au programme APA a été évaluée par le suivi présentiel de chaque patient réalisé par l'enseignant APA.

Evaluation de la condition physique : batterie de tests

La passation des tests et le recueil des données étaient effectués par l'enseignant APA selon la prise en charge en APA habituelle. L'évaluation des principales composantes de la condition physique a été prévue.

La capacité physique fonctionnelle

La capacité physique fonctionnelle était évaluée par un Test de Marche de 6 minutes (TM6) où les sujets devaient parcourir la plus grande distance possible sur un parcours chronométré de 20 m matérialisé par des plots (American Thoracic Society 2002). Ce test nous paraît adapté au déconditionnement important des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne et a déjà été utilisé dans une batterie de tests chez ce public (Simmonds 2002). De plus, comme cela a été démontré chez des patients cardiaques (Ross et al. 2010), la performance réalisée au TM6 est bien corrélée à la capacité maximale aérobie (VO₂ pic) lorsque celle-ci est faible.

La force

La force explosive était évaluée avec le 50-Foot Walk Test qui consiste à chronométrer la distance parcourue sur un aller-retour de 50 pieds (15m au total) que les sujets devaient effectuer en marchant le plus vite possible. Comme le TM6, ce test a déjà été utilisé dans une batterie de test chez des patients atteints d'hémopathie maligne (Simmonds 2002).

La force de préhension était mesurée avec un dynamomètre de type JAMAR (Grip force test). Cette méthode est validée pour estimer la masse musculaire générale (Martin, Neale, and Elia 1985) et a déjà été utilisé chez une population atteinte de cancer et en particulier dans le cas d'hémopathies malignes (Takekiyo et al. 2015).

L'équilibre

L'équilibre était évalué par un test unipodal yeux fermés (Single limb stance balance) qui est un test facilement réalisable et largement utilisé pour évaluer l'équilibre statique (Bohannon 2006). Il est adapté pour des publics fragiles et déconditionnés (Springer et al. 2007). Le test était d'abord réalisé les yeux ouverts pour éviter tout risque de blessure ou anticiper une incapacité à réaliser le test les yeux fermés.

La souplesse

La souplesse de la chaîne musculaire postérieure et de la ceinture scapulaire étaient évaluées par la distance entre le majeur et le sol en flexion avant du tronc jambes tendues (Toe-Touch Test) ; et par la distance entre les majeurs qui séparent les deux mains lorsqu'elles sont positionnées dans le dos (Back Scratch Test). Ces tests ont été validés dans une batterie de test pour une population de seniors (Rikli and Jones 1999).

Collection des données et analyses statistiques

Les données ont été recueillies la semaine précédant le début des interventions à l'inclusion (pré-intervention) et la semaine suivant la dernière séance à la fin de l'intervention (post-intervention). Les données recueillies avant et après l'intervention de 12 semaines ont été analysées avec un test statistique non-paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés en raison de la petite taille de l'échantillon (les données ne suivent pas une loi normale).

4.2.3 Intervention : le programme APA

Le programme APA reposait sur des séances supervisées comprenant des exercices de type aérobie et de renforcement musculaire à intensité modérée. Les séances étaient encadrées par un enseignant APA pendant 12 semaines à raison de 2 séances d'une heure par semaine. L'intensité était évaluée au cours de la séance et devait être estimée par le patient à une valeur proche de 7/10 (échelle de Borg

modifiée), ce qui correspond à une intensité de 70 à 80% de la FC maximale (Wiskemann and Huber 2008). L'évaluation de l'intensité relative permettait à l'enseignant APA d'adapter la progression de l'intensité en fonction de chaque patient au cours du programme. Les séances se déroulaient en petit groupes de 4 à 6 patients pour garantir un suivi individualisé, favoriser plus de convivialité entre les patients et par conséquent optimiser leur adhésion.

Chaque séance était composée de :

- 5 minutes d'échauffement comprenant des mobilisations articulaires douces ;
- 30 minutes d'activité aérobie avec un protocole de marche en extérieur ou la pratique du Step en musique ;
- 20 minutes de renforcement musculaire à partir d'exercices en circuit-trainings sollicitant les grands groupes musculaires ;
- 5 minutes de retour au calme à travers des étirements actifs.

Le protocole de marche proposé dans cette étude reposait sur une version modifiée d'un protocole de 6 semaines déjà testé chez des patients atteints d'hémopathie maligne sur tapis de marche (Mello et al. 2003). Dans l'objectif d'une réhabilitation fonctionnelle, nous avons choisi de réaliser le programme de marche en extérieur, sur un parcours comportant un relief diversifié (pentes douces) et des escaliers. Notre protocole de marche se décomposait en plusieurs séances et chacune d'elle comprenait plusieurs périodes alternant repos (à l'arrêt), marche à vitesse normale et marche à vitesse rapide (Figure 30). Lors des premières séances, les patients alternaient 3 minutes de marche à vitesse normale et 3 minutes de repos à l'arrêt pendant 27 minutes (semaines 1 et 2). Ensuite, les séances prévoyaient progressivement une réduction des périodes de repos, d'abord à l'arrêt puis en marchant normalement ; avec une augmentation des périodes de marche, d'abord à vitesse normale puis à vitesse rapide (semaines 3 à 10). Lors des dernières séances, les patients devaient marcher pendant 3 minutes à vitesse normale, puis 24 minutes à vitesse rapide et de nouveau 3 minutes à vitesse normale (semaines 11 et 12).

Pour diversifier les activités et en cas de pluie, nous alternions les séances de marche en extérieur avec des séances de Step, qui se déroulaient dans une salle de gym mise à disposition. Les séances de Step consistaient à enchaîner des mouvements chorégraphiés en musique sollicitant le système cardiovasculaire et stimulant la coordination, l'équilibre et certaines fonctions cognitives telles que la mémoire et l'attention (Dault and Dugas 2002; Kerschman-Schindl et al. 2002).

L'entraînement en résistance avait pour objectif la récupération de la force, de l'équilibre, de la coordination et de la souplesse. Les exercices de renforcement musculaire impliquaient la sollicitation

des grands groupes musculaires : les membres inférieurs et supérieurs (arm curl, squats) ou la ceinture abdominale (planche, curl-up modifié). Ils étaient réalisés avec du petit matériel : des tapis, des poids légers (1-2 kg), des medecine-ball (3-5 kg), etc. ; sous forme de circuits-training en incluant des situations de jeux (relais, par équipe, ...). Une attention toute particulière était portée à la posture dans la réalisation des exercices qui étaient adaptés selon les capacités de chacun.

Les patients étaient encouragés à adopter un quotidien plus actif et reprendre des activités physiques en parallèle du programme. A la fin du programme, les patients étaient également encouragés à poursuivre la pratique d'une activité physique régulière de façon auto-organisée ou dans le cadre d'une association ou d'un club ou encore d'un accompagnement personnalisé en APA, à leur charge.

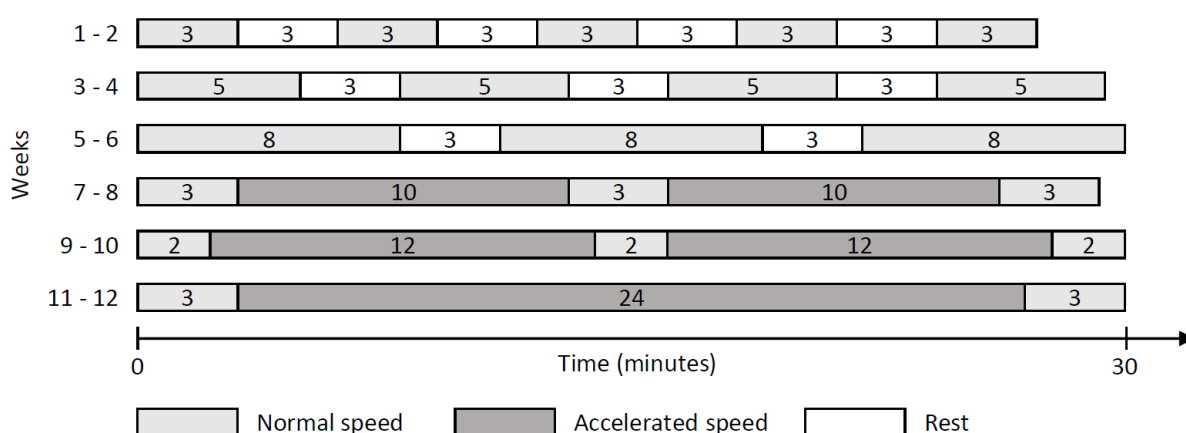


Figure 30 : Protocole de marche du programme APA. Blanc : repos ; gris clair : vitesse normale (~4-5 sur l'échelle de Borg modifiée) ; gris foncé : vitesse rapide (~7-8 sur l'échelle de Borg modifiée).

4.3 RESULTATS

Ces résultats ont fait l'objet d'un poster présenté au congrès de l'IBTN de 2018 à Montréal. Ces premiers résultats comprenaient 3 sujets toujours en cours de programme. Les données présentées ici ont donc été réactualisées et incluent 9 sujets (ANNEXE 7, p.287).

4.3.1 Description de l'échantillon d'étude

Notre échantillon d'étude comprend 18 sujets âgés de 21 à 70 ans, atteints de diverses formes d'hémopathie maligne et ayant été traités par chimiothérapie et parfois par greffe de cellules souches hématopoïétiques de type autologue ou allogénique (Tableau 4). Tous les patients inclus présentaient un déconditionnement physique et une prescription médicale à la pratique d'une APA. Tous avaient donné leur consentement éclairé avant le début du programme.

Tableau 4 : Caractéristiques de l'échantillon de l'étude de faisabilité.

	Tous (n=18)	Inclus (n=9)
Hommes / femmes (n/n)	5 / 13	2 / 7
Age (années)	45,11 ± 14,8	44,11 ± 13,8
Non-greffes n (%)	6 (33%)	2 (22%)
Autogreffe n (%)	5 (28%)	3 (33%)
Allogreffe n (%)	7 (39%)	4 (45%)
Rémission complète n (%)	17 (95%)	8 (89%)
Rémission partielle n (%)	1 (5%)	1 (11%)
Score OMS 0 n (%)	13 (72%)	8 (89%)
Score OMS 1 n (%)	5 (28%)	1 (11%)

4.3.2 Adhésion et faisabilité du programme APA

Sur 18 patients inclus dans cette étude de faisabilité, 9 (50%) ont été inclus dans les analyses (Tableau 4) et 9 (50%) ont abandonnés avant la fin du programme. Les 9 patients ayant terminés la totalité de l'intervention ont montré un taux d'adhésion de 83% ($19,67 \pm 2,26$) sur les 24 séances prévues par le protocole. Parmi les 9 patients ayant abandonné le programme avant la fin de l'intervention, 5 (55%) ont abandonné avant la moitié de l'intervention (<6 semaines) et 4 (45%) ont abandonné après la moitié de l'intervention (>6 semaines). Les motifs évoqués étaient les suivants : reprise du travail (22%), difficultés de transport jusqu'à l'hôpital (22%), évolution de la maladie (22%) et contraintes temporelles (34%). Aucun événement indésirable, ni aucune blessure lors de la pratique physique n'ont été relevé pendant et dans les suites du programme APA dans le cadre de la surveillance médicale habituelle des médecins hématologues.

4.3.3 Efficacité du programme APA sur la condition physique

Les résultats obtenus (Figure 31 et Figure 31 : Evolution des paramètres de la condition physique mesurés avant et après un programme d'APA de 12 semaines. Moyennes et interquartiles.

Tableau 5) montrent une amélioration significative pour tous les paramètres de la condition physique sauf l'équilibre sur le pied gauche (PG) où on observe une réduction du temps en équilibre de -0.52 ± 9.5 s. Les capacités physiques fonctionnelles se sont améliorées avec une augmentation significative de la distance parcourue au TM6 (6-min walk test) de $+109 \pm 50.5$ m ($p=0.01^*$). L'amélioration de la force explosive est indexée par une réduction de -1.30 ± 1.1 s pour réaliser le 50-Foot Walk Test. L'amélioration de la force de préhension (Grip force test) est indexée par une augmentation de $+5.15 \pm 5.1$ kg ($p=0.01^*$) pour la main droite (MD) et de $+3.70 \pm 4.7$ kg ($p=0.01^*$) pour la main gauche (MG). Nous constatons aussi une amélioration de la souplesse évaluée par une diminution de la distance au sol en flexion avant du tronc jambes tendues (Toe-Touch Test) de -6.50 ± 4.4 cm ($p=0.004^*$) ; de la distance séparant les majeurs des deux mains (Back Scratch Test) de -3.78 ± 5.6 cm ($p=0.049^*$) lorsque la main droite est en haut (MD) et de -3.67 ± 4.3 cm ($p=0.025^*$) lorsque la main gauche est en haut (MG). Les résultats concernant l'équilibre unipodal yeux fermés (single limb stance balance) ne montrent pas d'amélioration de l'équilibre, que ce soit sur le pied droit (PD) ou le pied gauche (PG).

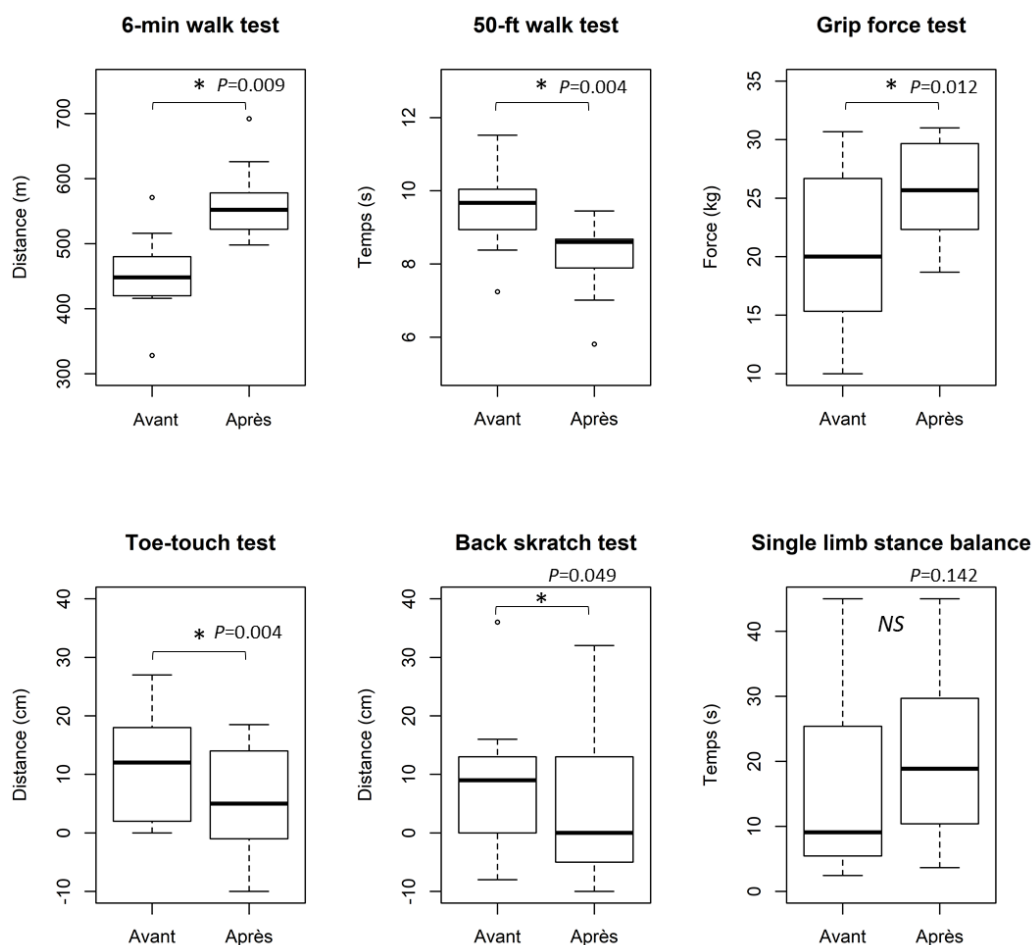


Figure 31 : Evolution des paramètres de la condition physique mesurés avant et après un programme d'APA de 12 semaines. Moyennes et interquartiles.

Tableau 5 : Mesures effectuées avant et après le programme APA.

Tests	Pré-intervention T1	Post-intervention T3	Evolution	<i>p</i>
TM6 (m)	454,11 ± 68,5	563,11 ± 61,8	+109,0 ± 50,5	0,009*
50-Foot Walk Test (s)	9,45 ± 1,2	8,15 ± 1,1	-1,30 ± 1,1	0,004*
Force de préhension MD (kg)	20,56 ± 7,2	25,70 ± 4,5	+5,15 ± 5,1	0,012*
Force de préhension MG (kg)	18,44 ± 5,9	22,15 ± 4,7	+3,70 ± 4,7	0,044*
Equilibre yeux fermés PD (s)	14,96 ± 14,3	22,43 ± 15,8	+7,47 ± 10,7	0,142
Equilibre yeux fermés PG (s)	20,42 ± 16,2	19,90 ± 18,8	-0,52 ± 9,5	0,441
Souplesse Chaîne post. (cm)	11,67 ± 9,8	5,17 ± 4,7	-6,50 ± 4,4	0,004*
Souplesse MD (cm)	8,44 ± 13,1	4,67 ± 13,9	-3,78 ± 5,6	0,049*
Souplesse MG (cm)	14,0 ± 15,07	10,33 ± 15,1	-3,67 ± 4,3	0,025*

Moyennes ± Ecart-types. Comparaison des données avec un test de Wilcoxon pour échantillons appariés.

4.4 DISCUSSION

Adhésion et abandons

Nous avons obtenu un taux d'adhésion de 83% chez les 9 patients qui ont terminé le protocole. Ce résultat est comparable à d'autres résultats rapportés dans la littérature chez d'autres patients cancéreux. En effet, une revue systématique portant sur les programmes d'AP proposés chez des patients cancéreux montre un taux maximal d'adhésion de 75% (Bourke et al. 2014) et une étude portant sur un programme d'AP individualisé de 12 semaines chez des patients traités pour une hémopathie maligne par allogreffe rapporte un taux d'adhésion de 90% (Carlson et al. 2006). Le programme proposé ici permet donc une adhésion comparable à d'autres protocoles proposés précédemment. L'amélioration significative des paramètres de la condition physique et l'absence d'événements indésirables et d'incidents suggèrent par ailleurs une bonne adéquation entre le programme APA et les capacités physiques des patients.

Sur les 18 patients inclus dans cette étude de faisabilité, 9 (50%) ont abandonné avant la fin du programme en raison d'une reprise du travail, de problèmes de transport et de contraintes

temporelles. Les barrières à l'activité physique ont déjà été identifiées dans la littérature et comprennent les limitations physiques liées au cancer et ses traitements, les barrières environnementales et organisationnelles, ainsi que les barrières psychologiques (INCa 2017). Parmi elles, nos résultats montrent que les barrières liées à l'état physique et psychologique ont pu être levées pour ces patients mais il reste des barrières organisationnelles. Il est possible que l'élargissement des critères d'inclusion permettant d'étendre la période d'inclusion jusqu'à 3 ans post-traitement ait ajouté des freins liés à l'occurrence de la reprise du travail et aux contraintes temporelles évoquées par les patients. Ces résultats nous ont toutefois alertés sur les dispositions à prendre pour améliorer l'accessibilité au programme et en particulier en termes de transport.

Faisabilité du programme APA

Le programme APA a pu se dérouler selon les conditions prévues par le protocole sans difficultés liées à sa mise en place et aucun événement indésirable ni incident n'a été relevé chez les patients. Les horaires, le lieu et le matériel ont pu être testés et approuvés pour le déroulement de l'étude clinique prévue ultérieurement (Voir étude 2, p.125). Les outils utilisés pour la prescription de l'APA et l'évaluation des patients ont pu être ajustés pour faciliter leur utilisation et déterminer plus précisément les informations utiles qui devaient y figurer. La passation des questionnaires a également été testée pour évaluer la pertinence de leur utilisation et leur condition de passation en auto-questionnaire. Les essais de passation en auto-questionnaire ont montré certaines limites liées à des difficultés de compréhension de certaines questions et des données manquantes. Ces constats ont pu donner lieu à des ajustements du protocole APACCHE dans la passation des questionnaires, par conséquent il a été prévu que les questionnaires soient administrés par des enquêtrices spécialisées.

Effets du programme APA

Malgré le faible nombre de sujets (9), nous avons pu mettre en évidence des bénéfices du programme APA sur la condition physique avec une amélioration significative de la capacité physique fonctionnelle, de la force explosive, de la force de préhension et de la souplesse. Lorsqu'on regarde les évolutions entre le début et la fin du programme, on constate une augmentation importante de la distance parcourue au TM6 supérieure à la différence minimale cliniquement pertinente (MCID) qui est estimée à 25m chez des patients en réhabilitation cardiaque après un syndrome coronarien aigu (Gremeaux et al. 2011). L'amélioration de la force de préhension entre le début et la fin du programme APA reflète une amélioration de la force musculaire en général (Martin et al. 1985). Le MCID pour la force de préhension évaluée par dynamomètre est estimé entre 5.0 et 6.5 kg (Bohannon 2019), ce qui est encourageant du fait de nos résultats obtenus côté droit, proches de ce MCID. Des études ont montré que la force musculaire pouvait être considérée comme un marqueur de la survie chez des patients âgés atteints de cancer (Anand and Gajra 2018), ce qui suggère l'intérêt du programme pour la

récupération de la force chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne. De plus, l'amélioration de la souplesse montre un gain en mobilité des patients ce qui devrait faciliter l'engagement dans un mode de vie plus actif. Ces résultats doivent toutefois être nuancés par l'absence de groupe contrôle permettant d'évaluer les effets liés au programme contre une récupération spontanée. Nos résultats sont cependant consistants avec d'autres études évaluant les effets de l'activité physique chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne (van Haren et al. 2013; Wiskemann 2013).

4.5 CONCLUSION

Cette étude de faisabilité montre un fort taux d'adhésion au programme pour ceux qui ont décidé de le suivre, ce qui contraste avec le fort taux d'abandon (50%) observé au cours des 24 semaines du programme. Bien que le nombre de participants ayant terminé l'étude soit faible (n=9), les résultats obtenus sur la condition physique sont très positifs. Le programme APA prévu dans le cadre de l'essai contrôlé randomisé APACCHE (Voir étude 2, p.125) semble efficace dans la récupération des capacités physiques de patients adultes en post-traitement d'une hémopathie maligne. Le taux d'adhésion élevé confirme l'adéquation du programme avec les besoins et les attentes des patients. Des solutions ont été envisagées pour prendre en charge le transport des patients et éviter les abandons pour ce motif. Les outils utilisés dans le cadre de la prescription médicale d'APA, du suivi du programme et de l'évaluation des patients ont été validés et sont disponibles en ANNEXES 12 et 13 (p.301 et 303).

ETUDE 2 : Essai contrôlé randomisé APACCHE évaluant un programme combinant APA et Cohérence cardiaque chez des patients en post- traitement d'une hémopathie maligne

Valorisation scientifique

Le projet APACCHE a donné lieu à 1 publication dans un journal à comité de lecture en cours de soumission ; à 3 présentations orales lors de congrès nationaux (2) et internationaux (1) ; et à 2 présentations par poster lors de congrès internationaux.

Article

Fournié C, Bouscaren N, Dalleau G, Lenclume V, Mohr C, Zunic P et al. (*accepté*) Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. (ANNEXE 3, p.239)

Présentations orales

Fournié C, Dalleau G, Cabrera Q, Trouspance D, Bouscaren N, Mohr C, Zunic P, Verkindt C. Effets d'un entraînement à la cohérence cardiaque chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne sur la variabilité de la fréquence cardiaque : faisabilité et résultats préliminaires. *ICEPS Conference*, Montpellier, mars 2019. (ANNEXE 8, p.289)

Fournié C, Cabrera Q. L'Activité Physique Adaptée en hématologie pour la reconstruction post-traitement, *15èmes Journées du Réseau Régional de Cancérologie*, La Réunion, Septembre 2018.

Fournié C, Verkindt C. Intérêt du biofeedback comme support d'entraînement à la réduction du stress. *Xèmes Journées de psychiatrie et psychologie clinique*, La Réunion, Octobre 2017.

Posters

Fournié C, Verkindt C, Cabrera Q, Bouscaren N, Mohr C, Zunic P, Dalleau G. Design of a Randomized Controlled Trial: Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE) Study. *International Behavioural Trials Network*, Montréal, Mai 2018. (ANNEXE 6, p.285)

5.1 INTRODUCTION

En hématologie, l'activité physique est reconnue efficace essentiellement sur le fonctionnement physique et la fatigue (Knips et al. 2019; Schmitz et al. 2010), mais les résultats divergent concernant l'amélioration de la qualité de vie et surtout ses composantes psycho-émotionnelles (van Haren et al. 2013; Persoon et al. 2013; Wiskemann 2013). En effet, les résultats présentés dans la littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'activité physique sur la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil (Schmitz 2005) ; de même, les résultats ne sont pas significatifs sur l'amélioration du fonctionnement social (Persoon et al. 2013). Ces résultats suggèrent que l'activité physique seule est peut-être insuffisante dans l'amélioration de l'ensemble des composantes de la qualité de vie chez ces patients, et devrait être combinée avec une autre intervention centrée sur la récupération psycho-émotionnelle (Courneya 2003). L'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback est une intervention non-médicamenteuse utilisée pour améliorer la régulation de l'état émotionnel et l'équilibre physiologique du Système Nerveux Autonome (SNA) (Gevirtz 2013). Cette intervention consiste en la pratique régulière d'une respiration rythmée à la fréquence particulière de 6 cycles/min produisant de grandes amplitudes de la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) (Vaschillo et al. 2006). Un programme combinant APA et cohérence cardiaque pourrait ainsi optimiser la récupération physique, psycho-émotionnelle et physiologique des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne.

La VFC, qui est définie par les fluctuations de l'intervalle entre chaque pic R sur un électrocardiogramme (ECG), peut être indexée par des indicateurs temporels (SDNN, RMSSD) et fréquentiels (puissance totale, très basses fréquences, basses fréquences, hautes fréquences) (Malik 1996a). Ces indicateurs reflètent les interactions dynamiques entre le Système Nerveux Sympathique (SNS) et le Système Nerveux Parasympathique (SNP) sur le système cardiovasculaire (Elghozi and Julien 2007; Fatissou et al. 2016). Alors qu'une variabilité élevée reflète la capacité du système à s'adapter aux modifications de notre environnement interne et externe, dans des situations stressantes ou à l'exercice par exemple ; une variabilité faible au contraire est un indicateur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (Dekker et al. 2000), et a également été associé à des troubles psychologiques tels que l'anxiété (Chalmers et al. 2014) et la dépression (Kemp et al. 2010). Deux mécanismes de régulation du SNA sont impliqués dans les modulations de la VFC : le baroréflexe et l'Arythmie Sinusale Respiratoire (ASR) (Lehrer and Gevirtz 2014). Le baroréflexe permet d'adapter le rythme cardiaque pour maintenir la pression artérielle (Lanfranchi and Somers 2002) ; l'ASR représente les modulations du rythme cardiaque induites par la respiration (Fonseca et al. 2013). Ces systèmes oscillatoires peuvent se synchroniser à une fréquence de résonance particulière proche de 0.1 Hz qui

correspond à une respiration de 6 cycles/min (Vaschillo et al. 2006). Cette synchronisation fait émerger un pattern de la VFC particulier caractéristique de la cohérence cardiaque : un signal sinusoïdal et de grande amplitude avec un pic fréquentiel proche de 0.1 Hz (McCraty and Childre 2010).

L'entraînement à la cohérence cardiaque a montré des bénéfices sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire par l'augmentation de la VFC, l'optimisation des échanges gazeux au niveau pulmonaire et un gain du baroréflexe (Lehrer et al. 2003). Plus largement, l'entraînement à la cohérence cardiaque pourrait améliorer la balance sympatho-vagale et réguler la réponse inflammatoire (Gevirtz 2013). Des liens entre la VFC et certaines régions corticales et sous-corticales comprenant le cortex préfrontal et des structures du système limbiques, régions impliquées dans la régulation des émotions, ont été mis en évidence par imagerie fonctionnelle (Beissner et al. 2013; Ruiz Vargas et al. 2016; Thayer et al. 2012). Cette intervention pourrait ainsi promouvoir la résilience psychologique en améliorant la réactivité du système face aux stress (McCraty and Childre 2010). Comme nous l'avons déjà largement développé, de nombreuses études ont montré les bénéfices de la cohérence cardiaque chez des patients atteints de maladies chroniques (Gevirtz 2013; Goessl et al. 2017; Wheat and Larkin 2010). La plupart de ces études montrent une bonne adhésion des patients et la faisabilité de cette intervention, même chez des patients fragiles et atteints de cancer (Greenberg et al. 2015).

Objectifs et hypothèses de l'essai contrôlé randomisé

Ce protocole d'étude évalue la supériorité d'un programme combinant Activité Physique Adaptée (APA) et Cohérence Cardiaque (CC) (bras standard) par rapport à un programme APA seul (bras contrôle). Le programme APA est proposé en tant que soins de support standard, selon les recommandations de l'*American College of Sports Medicine* (Schmitz et al. 2010) et des préconisations spécifiques pour des patients en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques (Wiskemann and Huber 2008).

L'objectif principal est d'évaluer les effets d'une intervention de 12 semaines combinant APA et CC versus APA seule sur la qualité de vie mesurée à partir du questionnaire Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) développé par l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la fatigue, l'anxiété et la dépression ; le statut clinique avec la survie sans progression, la survie globale, et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ; la VFC ; et enfin la condition physique. La satisfaction et l'adhésion au protocole sont également relevées pour s'assurer du bon déroulement des interventions.

Les hypothèses sont que les patients bénéficiant du programme combinant APA et CC par rapport aux patients bénéficiant du programme APA seul auront :

- Une meilleure qualité de vie et une réduction plus importante de la fatigue et de l'état anxiodépressif ;
- Un statut clinique plus favorable avec une meilleure survie globale et sans progression et un IMC normal ;
- Une VFC plus élevée.

Objectifs et hypothèses ajustés pour une analyse intermédiaire

Le protocole APACCHE étant toujours en cours, nous avons ajusté les objectifs et les hypothèses afin de proposer une analyse intermédiaire à 40 sujets ayant terminé le protocole. Notre objectif pour cette étude est donc d'évaluer les effets d'un programme combinant APA et CC (APACC) par rapport à un programme APA seul (APA) sur la VFC, la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif. Pour respecter l'évaluation du critère de jugement principal en première intention, nous ne présentons par les résultats obtenus à partir du QLQ-C30.

- **H1** : Un programme combinant APA et CC (APACC) versus APA seul (APA) permet d'augmenter la variabilité cardiaque et le tonus vagal.
- **H2** : Un programme combinant APA et CC (APACC) versus APA seul (APA) permet d'améliorer la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif.

5.2 MATERIELS ET METHODE

5.2.1 Design

Le protocole APACCHE est un essai contrôlé randomisé monocentrique et de supériorité, proposé à des patients adultes en post-traitement d'une hémopathie maligne, pris en charge à l'unité d'hématologie clinique du CHU Sud Réunion. Ce protocole (version 2.0 du 17/07/2017) a été validé par le comité d'éthique inter-régional et référencé le 29/11/2017 sur ClinicalTrials.gov : NCT03356171 (<https://clinicaltrials.gov/>).

5.2.2 Population d'étude

Critères d'inclusion

Le protocole APACCHE inclut des patients adultes (18-70 ans), dans les 6 mois après les derniers traitements d'une hémopathie maligne toutes formes confondues, avec un taux stable d'hémoglobine ($\geq 9\text{g/dl}$) bénéficiant d'une prescription médicale d'APA réalisée par un médecin hématologue. Tous les patients devaient donner leur consentement pour participer à l'étude.

Critères d'exclusion

Les patients sous tutelle ou curatelle ; présentant une contre-indication à la pratique de l'APA (à l'appréciation du médecin hématologue en concertation avec l'enseignant APA et selon les préconisations de l'INCa (INCa 2017)) ; sous traitements antiarythmiques ou bêtabloquants et/ou avec une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 40\%$ mesurée par échographie en pré et post traitements) ne peuvent pas être inclus. Les patients ne doivent pas être déjà inclus dans un autre protocole portant sur une intervention non-médicamenteuse afin d'éviter un biais potentiel dans l'évaluation de la qualité de vie.

5.2.3 Mesures et évaluation

Variables mesurées et outils de mesures

La variabilité de la fréquence cardiaque

La VFC est enregistrée à partir du capteur de pouls de l'appareil Symbioline (SymbioCenter® technology, SymbioLine® Professional, SYMBIOFI, Loos, France) pendant une période de 10 minutes. Il a été montré qu'une mesure par pléthysmographie de l'onde de pouls est une mesure fiable pour estimer l'intervalle RR (Giardino, Lehrer, and Edelberg 2002). Les 5 dernières minutes de l'enregistrement sont analysées avec le logiciel *HRVanalysis* (<https://anslabtools.univ-st-etienne.fr>) (Pichot et al. 2016).

Les variables temporelles (SDNN, RMSSD) et fréquentielles de la VFC (obtenues par Transformée Rapide de Fourier) ainsi que le ratio de cohérence sont calculés. Les puissances spectrales ont été

mesurées à partir des différentes bandes de fréquences : les Très Basses Fréquences (TBF : 0.003-0.04 Hz) ; les Basses Fréquences (BF : 0.04-0.15 Hz) ; et les Hautes Fréquences (HF : 0.15-0.4 Hz). Les valeurs absolues ont été normalisées avec un logarithme népérien (Ln). Le rapport entre les BF et les HF est représenté par le ratio BF/HF (Malik 1996a).

La position des sujets respectait les conditions standards de référence pour les enregistrements de la VFC à court-terme : position assise, genoux à 90°, pieds à plat sur le sol, mains sur les cuisses, paumes vers le haut, yeux fermés (Laborde, Mosley, and Thayer 2017).

La qualité de vie

Le Medical Outcomes Study 36 items Short-Form Health Survey (SF-36) validé par Ware et Sherbourne (1992) est un auto-questionnaire générique permettant de mesurer la qualité de vie (Ware and Sherbourne 1992). Il est composé de 36 items regroupés en 8 échelles : activité physique (10 items), limitations dues à l'état physique (4 items), douleur physique (2 items), santé perçue (5 items), vitalité (4 items), vie/relations (2 items), santé psychologique (5 items), limitations dues à l'état psychologique (4 items). Un score résumé physique (PCS = Physical Composite Score) et un score résumé mental (MCS = Mental Composite Score) peuvent aussi être calculés. Des scores faibles indiquent un niveau faible de qualité de vie et réciproquement. La version française a été validée par Leplège et al. en 1998 (Leplège et al. 1998).

La fatigue

Le Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) est un questionnaire d'évaluation de la fatigue perçue composé de quatre sous-échelles (contre 5 pour la version anglaise) : fatigue générale et physique (9 items), fatigue mentale (6 items), réduction des activités (3 items) et réduction de la motivation (2 items). Les réponses sont proposées selon une échelle de Likert de 1 à 5. Des scores élevés indiquent un niveau élevé de fatigue et réciproquement. Sa validation a été obtenue chez une population de 225 patients atteints de cancer (Gentile et al. 2003).

L'état anxiodépressif

Le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) est un questionnaire d'évaluation du niveau d'anxiété et de dépression. Il est composé de 14 items : 7 items permettant d'évaluer l'anxiété et 7 items permettant d'évaluer la dépression. Les réponses sont proposées selon une échelle de Likert de 0 à 3. Sa validation a été obtenue chez une population de 228 patients atteints de cancer (Razavi et al. 1989). Pour chaque sous-échelle, un score <8 indique une absence de symptômes anxiodépressifs, 8-10 indique la suspicion d'un trouble anxiodépressif et ≥11 indique la présence de troubles anxiodépressifs (Carroll et al. 1993).

Satisfaction et adhérence

L'assiduité aux interventions d'APA et de CC est relevée à chaque séance. La pratique de la CC à domicile est notée par les patients dans un carnet de bord et contrôlée par l'enseignant APA à chaque séance de CC supervisée. Ce carnet comprend deux périodes : les 12 semaines d'intervention supervisée et les 12 semaines post-interventionnelles. Les patients ont pour consigne de pratiquer quotidiennement la CC à domicile jusqu'à la fin de l'étude (24 semaines de pratique au total).

Temps d'évaluation

Le protocole APACCHE comprend 4 temps d'évaluation auxquels correspondent les différents critères de jugement (Tableau 6) :

- T0 : Vérification des critères d'éligibilité et information du patient préalable à l'inclusion ;
- T1 : Evaluation initiale à l'inclusion, la semaine précédant le début des interventions ;
- T2 : Evaluation intermédiaire, à la moitié du programme après 6 semaines d'intervention ;
- T3 : Evaluation finale, la semaine suivant les 12 semaines d'intervention ;
- T4 : Evaluation post-interventionnelle, 12 semaines après la fin des interventions.

Tableau 6 : Déroulement de l'étude, des interventions et des évaluations (SPIRIT guidelines).

Pré-inclusion		12 semaines d'intervention			Suivi post-interventionnel
EVALUATIONS	T0	T1	T2	T3	T4
PRE-INCLUSION					
Critères d'éligibilité	X				
Consentement	X				
Randomisation		X			
INTERVENTIONS					
APACC					
APA					
MESURES					
Qualité de vie ; fatigue ; anxiété-dépression		X	X	X	X
VFC		X	X	X	X
Condition physique		X	X	X	
Satisfaction et adhésion		X	X	X	X

5.2.4 Interventions

Le programme APA

Le programme APA repose sur une intervention combinant reconditionnement à l'effort aérobie et renforcement musculaire en résistance. Il comprend deux séances d'une heure chaque semaine pendant 12 semaines. Les activités proposées sont de la marche en extérieur (dans l'enceinte de l'hôpital), du Step en musique, du renforcement musculaire sous forme de circuits training et des étirements (dans une salle de gym mise à disposition). Le programme APA est considéré ici comme un soin de support standard et a déjà fait l'objet d'une étude de faisabilité (Voir étude 1, p.113).

L'entraînement à la cohérence cardiaque

L'entraînement à la CC proposé dans ce protocole comprend 10 séances supervisées d'une heure dispensées au cours des 12 semaines d'intervention, dans une salle dédiée mise à disposition dans le service. Les séances se déroulent avec l'utilisation d'un appareil de biofeedback équipé d'un capteur de pouls placé au niveau d'un doigt ou du lobe de l'oreille. Sur l'écran, les patients peuvent voir le biofeedback de leur VFC (tachogramme) et le pourcentage de CC en temps réel (ratio de cohérence) (Figure 32). Ce logiciel propose des exercices interactifs pour apprendre à contrôler et ralentir sa respiration afin d'atteindre un état de CC caractérisé par le pourcentage de CC (un pourcentage élevé indique un niveau élevé de cohérence).

La première séance comprend des exercices de relaxation et de respiration consciente centrés sur la respiration abdominale. Les séances suivantes incluent plusieurs exercices interactifs, les mêmes et dans le même ordre pour tous les patients. Par exemple, l'un des exercices interactifs de biofeedback permet de visualiser un paysage (une plage par exemple) qui devient ensoleillée avec un pourcentage élevé de CC ou au contraire orageux avec un pourcentage faible de CC (Figure 32). Les dernières séances intègrent progressivement des exercices qui requièrent davantage d'autonomie, avec des images et une musique relaxante seules, où le patient doit atteindre un état de CC par lui-même. Pour tous les exercices, un guide respiratoire et le pourcentage de CC sont visibles à l'écran. Chaque session se termine par un enregistrement de la VFC de 5 minutes avec le visionnage du biofeedback de la VFC et d'un guide respiratoire à 6 cycles/min. Ces enregistrements permettent d'observer l'évolution des patients dans leur apprentissage de la CC au cours du programme, en évaluant le pourcentage de CC atteint et maintenu le plus élevé possible au cours de l'exercice.

En complément des séances supervisées, les patients ont pour consigne de pratiquer quotidiennement 20 minutes de CC conformément aux recommandations proposées par Lehrer et al. (Lehrer et al. 2013). Pour cela, un métronome lumineux leur est offert au début du programme (DODOW®, LIVLAB® technology, Paris, France). Cet appareil projette une lumière au plafond qui s'intensifie et s'atténue,

sur laquelle les patients doivent synchroniser leur respiration. Le rythme respiratoire est imposé à 6 cycles/min. Le patient doit compléter un carnet de bord pour rendre compte des séances réalisées à domicile. A la fin de l'intervention, les patients ont pour consigne de poursuivre leur pratique quotidienne jusqu'au suivi post-interventionnel, après quoi les séances pourront être réalisées au besoin de chacun (périodes de stress, troubles du sommeil, ...).

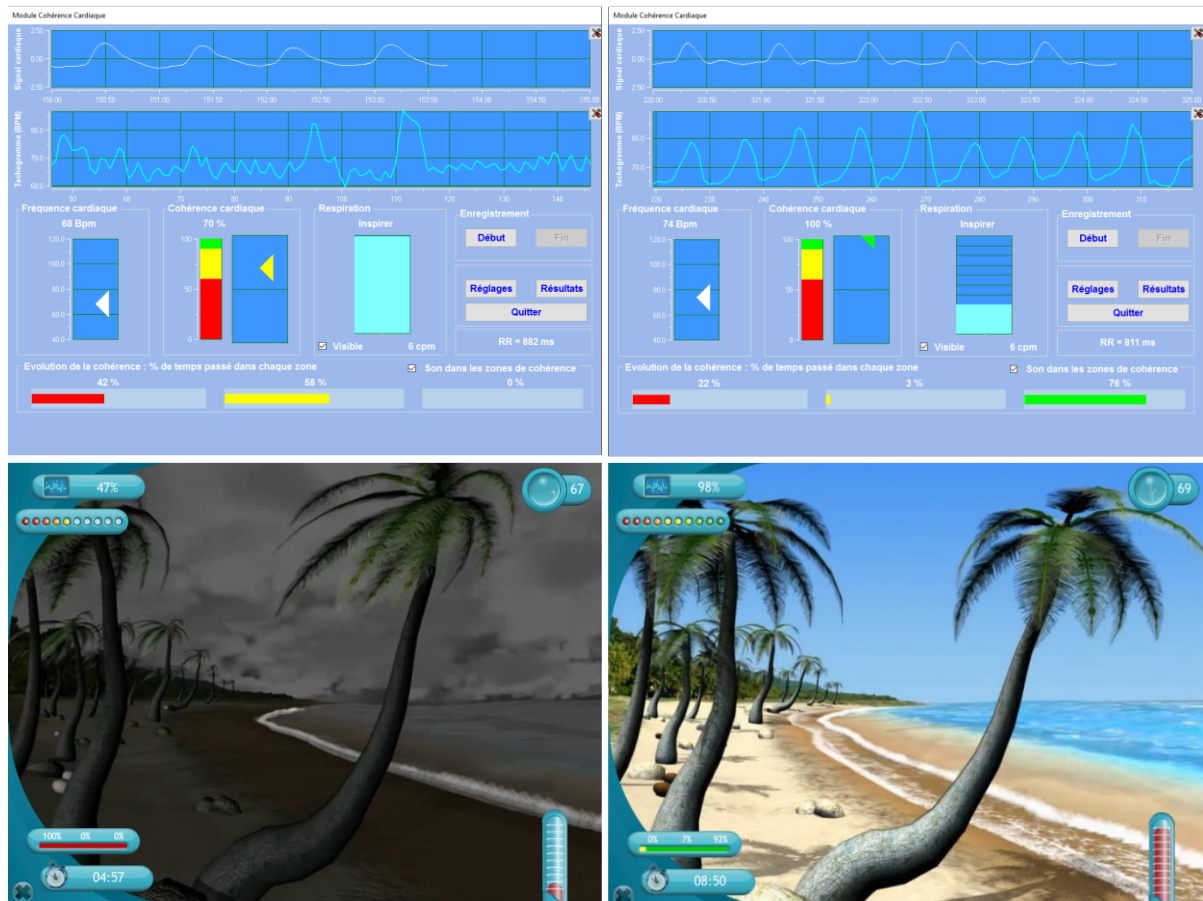


Figure 32 : Exemples d'exercices de biofeedback réalisés dans le cadre des séances de cohérence cardiaque. En haut : un module permettant de visualiser le biofeedback de la VFC. En bas : un exercice interactif. A gauche : deux exemples pour lesquels les sujets ont un pourcentage de cohérence cardiaque moyen. A droite : deux exemples pour lesquels les sujets ont un pourcentage élevé de cohérence cardiaque.

5.2.5 Collection des données et analyse statistique

Taille de l'échantillon

L'étude APACCHE doit inclure 70 patients au total : 35 dans chaque bras en tenant compte d'un taux de données manquantes estimé à 10% (abandon, décès, perdus de vue). La taille de l'échantillon nécessaire a été calculé à partir d'une amélioration attendue du score du questionnaire QLQ-C30 de 5 ± 7 points à 12 semaines, en nous appuyant sur les résultats d'une étude ayant inclus 2800 patients traités pour une hémopathie maligne (Grulke et al. 2012).

Un taux d'inclusion plus faible que prévu ne nous permet pas de présenter les résultats finaux de cet essai contrôlé randomisé toujours en cours, nous présentons donc des résultats préliminaires à partir d'une analyse intermédiaire à 40 sujets ayant terminé le protocole.

Aveugle et procédure de randomisation

Les patients inclus dans le protocole APACCHE sont randomisés dans les bras (APA et APACC) selon une procédure établie par le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU Sud Réunion. La randomisation est équilibrée dans les deux bras avec un ratio d'allocation 1 :1, sans facteur de strate, en simple insu. La méthode utilisée est une randomisation par blocs, réalisée à l'aide de la Proc Plan de SAS®.

La spécificité des interventions (CC et APA) ne permet pas la mise en place d'un double aveugle, cet essai est par conséquent ouvert. En revanche nous mettons en place un aveugle sur l'évaluation par questionnaire de la qualité de vie, de la fatigue et de l'état anxiodépressif. Cette évaluation est faite par des enquêtrices du CIC extérieures au service qui n'ont pas d'information sur l'appartenance des sujets aux bras standard et contrôle.

Analyses statistiques

L'homogénéité des groupes et les valeurs initiales des différentes mesures ont été testées avec un test de Student pour les variables continues et un test du Chi2 pour les variables catégorielles.

L'analyse longitudinale des données recueillies à l'inclusion avant l'intervention (T1), à la moitié (T2) et à la fin du programme après l'intervention (T3) est réalisée par comparaison de modèles linéaires mixtes (Bates et al. 2015). L'intérêt de cette approche répandue dans la littérature est d'estimer dans le temps l'évolution de chaque variable à expliquer en fonction du temps et des deux bras, tout en prenant en compte la potentielle variabilité individuelle des patients due aux mesures répétées. Les variables à expliquer sont ici les différents paramètres de la VFC et les différentes sous-échelles des questionnaires de qualité de vie, de fatigue, d'anxiété et de dépression ; les variables explicatives sont le temps (T1, T2 et T3) et le groupe (APA ou APACC). Un modèle a été réalisé par variable à expliquer.

La comparaison des données pour chaque groupe (APACC et APA) entre la fin du programme et le suivi post-interventionnel 3 mois plus tard (T3 versus T4) est évaluée avec un test de Student pour échantillons appariés.

Toutes les hypothèses sont testées de façon bilatérale au seuil $\alpha = 5\%$. L'ensemble des tests a été réalisé sur le logiciel R version 1.2.5033 (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

5.3 RESULTATS

5.3.1 Echantillon d'étude

Au total, 40 sujets ont été inclus dans cette étude préliminaire : 15 (37,5%) dans le bras APA et 17 (42,5%) dans le bras APACC ; 7 (17,5%) ont abandonnés avant la fin de l'intervention ; et 1 (2,5%) a été retiré des analyses en raison d'un absentéisme $\geq 50\%$ des séances. Les deux groupes sont homogènes en âge, IMC et état clinique (score OMS, tension artérielle et forme d'hémopathie) (Tableau 7). Les valeurs initiales des mesures de VFC et des sous-échelles des questionnaires SF-36, MFI-20 et HADS sont comparables entre les deux groupes ($p > 0.05$). En raison d'un grand nombre de variables (indicateurs temporels et fréquentiels de la VFC, sous-échelles des questionnaires), ces derniers résultats ne sont pas présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques de l'échantillon de l'étude APACCHE.

	Tous (n=40)	Bras standard APACC (n=17)	Bras contrôle APA (n=15)	p
Hommes / femmes (n/n)	24 / 16	9 / 8	10 / 5	0,430
Age (annees)	53,5 $\pm$ 14,2	54,5 $\pm$ 11,7	58,5 $\pm$ 12,1	0,360
Leucemies n (%)	12 (30%)	4 (24%)	6 (40%)	0,062
Lymphomes n (%)	14 (35%)	4 (24%)	7 (47%)	
Myelomes n (%)	14 (35%)	9 (52%)	2 (13%)	
Non-greffes n (%)	17 (42,5%)	5 (29%)	9 (60%)	0,106
Autogreffes n (%)	16 (40%)	9 (53%)	4 (27%)	
Allogreffes n (%)	7 (17,5%)	3 (18%)	2 (13%)	
Remission complete n (%)	31 (77,5%)	12 (71%)	13 (87%)	0,272
Remission partielle n (%)	9 (22,5%)	5 (29%)	2 (13%)	
IMC (kg/m2)	25,6 $\pm$ 4,9	25,4 $\pm$ 4,8	25,9 $\pm$ 4,4	0,761
PAS (mmhg)	135,4 $\pm$ 21,6	140,2 $\pm$ 24,2	139,6 $\pm$ 19,0	0,934
PAD (mmhg)	81,4 $\pm$ 12,8	83,8 $\pm$ 16,4	83,7 $\pm$ 8,2	0,983
Score OMS 0 n (%)	23 (57,5%)	11 (65%)	9 (60%)	0,56
Score OMS 1 n (%)	13 (32,5%)	5 (29%)	6 (40%)	
Score OMS 2 n (%)	4 (10%)	1 (6%)	0 (0%)	

Homogénéité des groupes testée avec un test de Student pour les variables continues et un test du Chi2 pour les variables catégorielles.

PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; Score OMS de 0 à 4 évaluant l'état général (0 : Capable d'avoir une activité normale sans restriction ; 1 : Activité physique discrètement réduite, moins de 25% du temps de jour au lit ; 2 : Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour ; 3 : Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres, alité près de 75% du temps de jour ; 4 : Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres, alité toute la journée).

5.3.2 Adhésion et abandons

Les patients du groupe APA ont eu un taux d'adhésion aux séances APA de 83% (19.9 ± 3.9) sur les 24 séances prévues. Les patients du groupe APACC ont eu un taux d'adhésion aux séances APA de 85% (20.5 ± 3.6) sur les 24 séances prévues et un taux d'adhésion aux séances de CC de 98% (9.8 ± 0.5) sur les 10 séances supervisées prévues. Concernant les séances de CC à domicile, les patients ont réalisé 71.67 ± 21.2 séances entre le début et la fin de l'intervention (T1-T3 : 12 semaines), et 49.45 ± 26.3 (T3-T4 : 12 semaines) entre la fin de l'intervention et le suivi post-interventionnel. Pour les 7 sujets ayant abandonné l'étude, les motifs d'abandon étaient relatifs à l'évolution défavorable de la maladie (43%), la reprise du travail (29%), une fatigue trop importante générée par le déplacement à l'hôpital (14%) et la baisse de motivation (14%).

5.3.3 Effets sur la VFC

Variables temporelles

L'intervalle RR, le SDNN et le RMSSD n'ont pas évolué au cours du temps dans les deux groupes ($p > 0.05$) (Figure 33 et Tableau 8). Et ce, malgré des tendances à l'augmentation plus importantes mais non significatives de l'intervalle RR et du SDNN dans le groupe APACC avec une évolution moyenne de l'intervalle RR de $+43.48 \pm 85.0$ ms pour le groupe APACC contre $+13.56 \pm 118.6$ ms pour le groupe APA ; et du SDNN de $+4.70 \pm 18.3$ pour le groupe APACC contre -0.43 ± 8.91 pour le groupe APA. Le RMSSD reste à peu près stable pour le groupe APACC avec une évolution moyenne de $+0.20 \pm 10.9$, contre une diminution moyenne non significative de -3.63 ± 16.4 pour le groupe APA. Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel dans les deux groupes ($p > 0.05$).

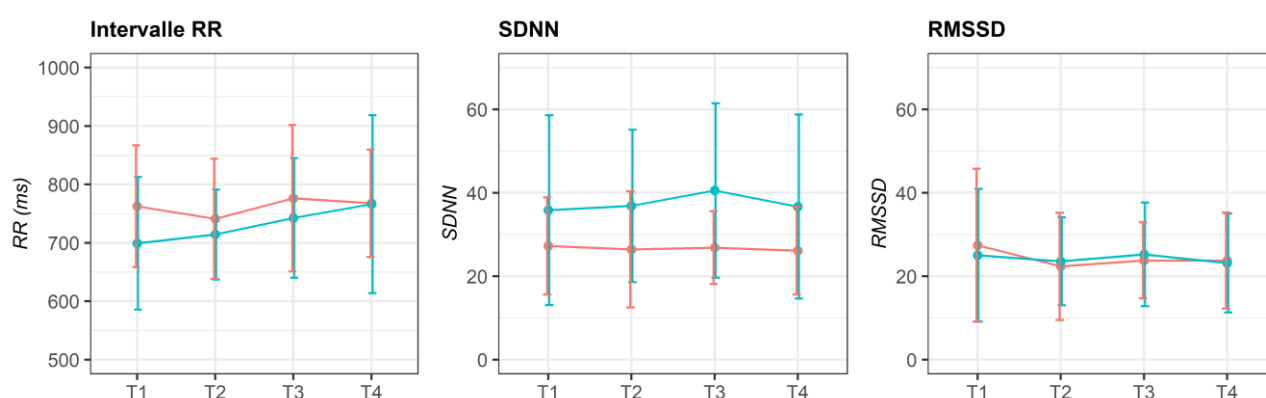


Figure 33 : Evolution des variables temporelles de la VFC pour le groupe APACC (en bleu) versus APA (en rouge). Données recueillies à l'inclusion (T1), à la moitié (T2), à la fin de l'intervention (T3) et trois mois plus tard (T4). Moyennes $\pm$ Ecart-types.

Variables fréquentielles

La puissance totale ($\text{Ln}(\text{Ptot})$) n'évolue pas au cours de l'intervention dans les deux groupes ($p>0.05$), et ce malgré une tendance à l'augmentation plus importante mais non significative pour le groupe APACC (Figure 34 et Tableau 8). L'évolution moyenne de la puissance totale ($\text{Ln}(\text{Ptot})$) est de $+0.37 \pm 1.2$ pour le groupe APACC et de $+0.10 \pm 0.7$ pour le groupe APA. Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

La puissance spectrale en TBF ($\text{Ln}(\text{TBF})$) n'évolue pas au cours de l'intervention entre le début et la fin de l'intervention, quel que soit le groupe ($p>0.05$) (Figure 34 et Tableau 8). Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

La puissance spectrale en BF ($\text{Ln}(\text{BF})$) augmente significativement au cours de l'intervention pour le groupe APACC ($p<0.001^*$) (Figure 34 et Tableau 8). L'évolution moyenne entre le début et la fin de l'intervention des basses fréquences ($\text{Ln}(\text{BF})$) est de $+1.16 \pm 1.3$ pour le groupe APACC et de -0.02 ± 0.7 pour le groupe APA. Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

La puissance spectrale en HF ($\text{Ln}(\text{HF})$) n'évolue pas entre le début et la fin de l'intervention quel que soit le groupe ($p>0.05$) (Figure 34 et Tableau 8). Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

Ces résultats se retrouvent dans le ratio entre les basses et les hautes fréquences (ratio BF/HF) qui augmente de façon significative pour le groupe APACC ($p=0.007^*$) avec une évolution moyenne de $+6.63 \pm 8.7$ pour le groupe APACC contre une évolution moyenne de $+0.39 \pm 1.6$ pour le groupe APA (Figure 34 et Tableau 8). Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

De même, le ratio de cohérence augmente de façon significative pour le groupe APACC ($p<0.001^*$) avec une évolution moyenne de $+17.88 \pm 13.8$ pour le groupe APACC contre une évolution moyenne de -1.93 ± 7.3 pour le groupe APA (Figure 34 et Tableau 8). Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p>0.05$) dans les deux groupes.

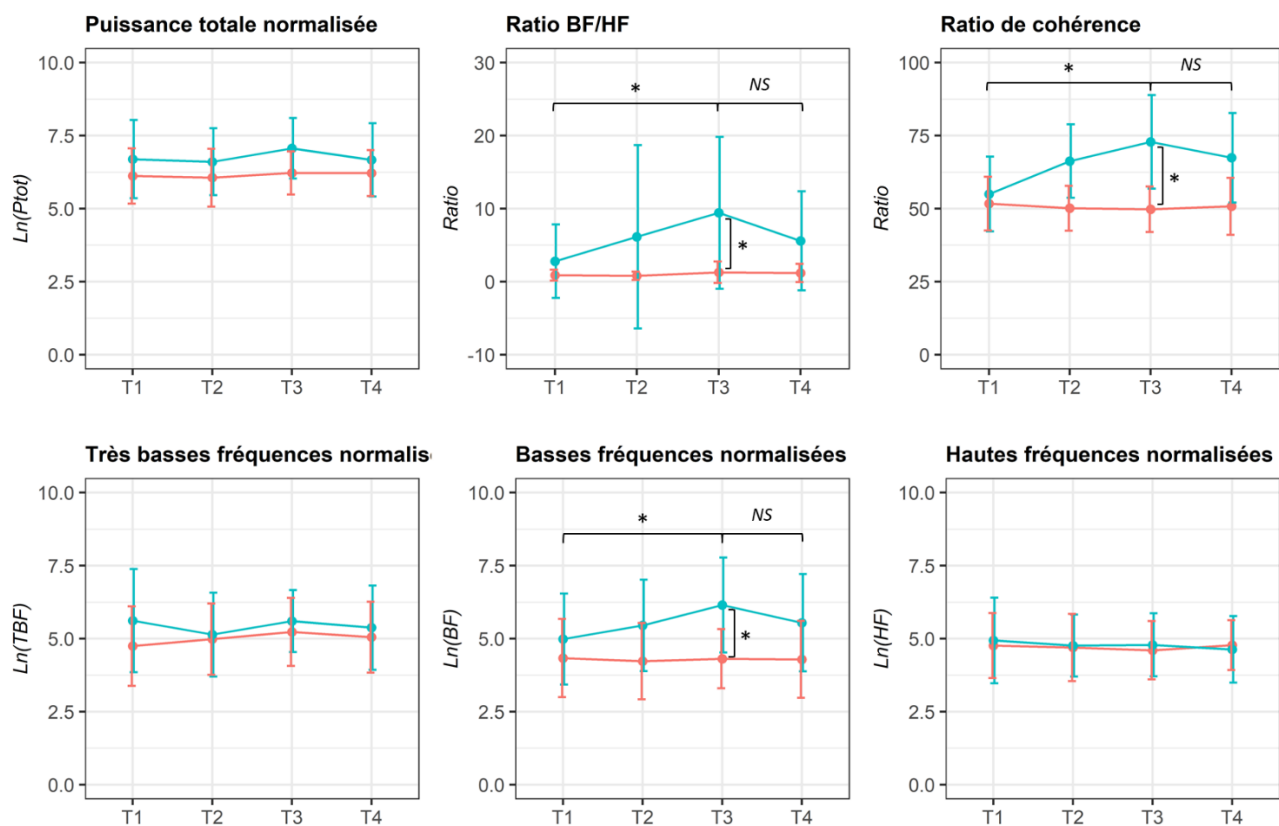


Figure 34 : Evolution des variables fréquentielles de la VFC pour le groupe APACC (en bleu) versus APA (en rouge). Données recueillies à l'inclusion (T1), à la moitié (T2), à la fin de l'intervention (T3) et trois mois plus tard (T4). Moyennes $\pm$ Ecart-types.

Tableau 8 : Evolution des indicateurs de VFC entre le début et la fin de l'intervention et entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel de l'étude APACCHE.

Variables	Pré-intervention T1		Mi- intervention T2		Post-intervention T3		Groupe		Temps		Interaction		Suivi post- interventionnel T4		APA T3 VS T4	APACC T3 VS T4
	APA	APACC	APA	APACC	APA	APACC	p	p	p	p			APA	APACC	p	p
RR	762.72 ± 104.4	699.16 ± 113.7	741.18 ± 102.8	714.20 ± 76.9	776.28 ± 125.5	742.64 ± 102.5	0.189	0.105	0.409				767.71 ± 91.8	766.26 ± 152.4	0.720	0.507
SDNN	27.25 ± 11.6	35.84 ± 22.8	26.41 ± 13.9	36.87 ± 18.3	26.83 ± 8.7	40.54 ± 20.9	0.052	0.325	0.273				26.11 ± 10.5	36.69 ± 22.0	0.820	0.319
RMSSD	27.43 ± 18.4	25.04 ± 15.9	22.36 ± 12.9	23.55 ± 10.6	23.80 ± 9.1	25.24 ± 12.4	0.985	0.457	0.374				23.75 ± 11.5	23.18 ± 11.9	0.984	0.411
Ln(Ptot)	6.11 ± 0.9	6.70 ± 1.3	6.06 ± 1.0	6.61 ± 1.1	6.22 ± 0.7	7.07 ± 1.0	0.052	0.135	0.417				6.22 ± 0.8	6.67 ± 1.3	0.985	0.037
Ln(TBF)	4.75 ± 1.4	5.61 ± 1.8	4.98 ± 1.2	5.14 ± 1.4	5.23 ± 1.2	5.60 ± 1.1	0.268	0.321	0.258				5.05 ± 1.2	5.38 ± 1.4	0.667	0.429
Ln(BF)	4.34 ± 1.3	4.99 ± 1.6	4.23 ± 1.2	4.45 ± 1.6	4.31 ± 1.0	6.15 ± 1.6	0.013*	0.002*	<0.001*				4.29 ± 1.3	5.55 ± 1.7	0.940	0.061
Ln(HF)	4.76 ± 1.1	4.94 ± 1.5	4.70 ± 1.1	4.76 ± 1.1	4.60 ± 1.0	4.79 ± 1.1	0.693	0.346	0.974				4.78 ± 0.9	4.63 ± 1.1	0.265	0.518
Ratio BF/HF	0.89 ± 0.7	2.79 ± 5.0	0.80 ± 0.6	6.15 ± 12.6	1.28 ± 1.5	9.43 ± 10.4	0.026*	0.002*	0.007*				1.20 ± 1.2	5.59 ± 6.8	0.798	0.104
Ratio de cohérence	51.73 ± 9.2	55.00 ± 12.8	50.13 ± 7.7	66.29 ± 12.6	49.80 ± 7.8	72.88 ± 16.0	<0.001*	<0.001*	<0.001*				50.80 ± 9.2	67.41 ± 15.3	0.710	0.710
Moyennes ± Ecart-types. Analyse longitudinale (T1-T3) réalisée par une comparaison de modèles linéaires mixtes entre les deux groupes. Comparaison T3 versus T4 pour chaque groupe (APA et APACC) réalisée avec un test de Student pour échantillons appariés.																

5.3.4 Effets sur la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif

Qualité de vie

Les patients des deux groupes ont une amélioration globale de leurs scores résumés physique et psychique entre le début et la fin de l'intervention ($p < 0.05^*$) avec une amélioration significativement plus importante du score résumé psychique pour le groupe APA ($p = 0.020^*$). L'augmentation moyenne du score résumé physique est de $+4.92 \pm 7.3$ pour le groupe APACC et de $+0.20 \pm 7.1$ pour le groupe APA ; et du score résumé psychique de $+3.98 \pm 9.2$ pour le groupe APACC et de $+10.73 \pm 8.2$ pour le groupe APA (Tableau 9 et Figure 35).

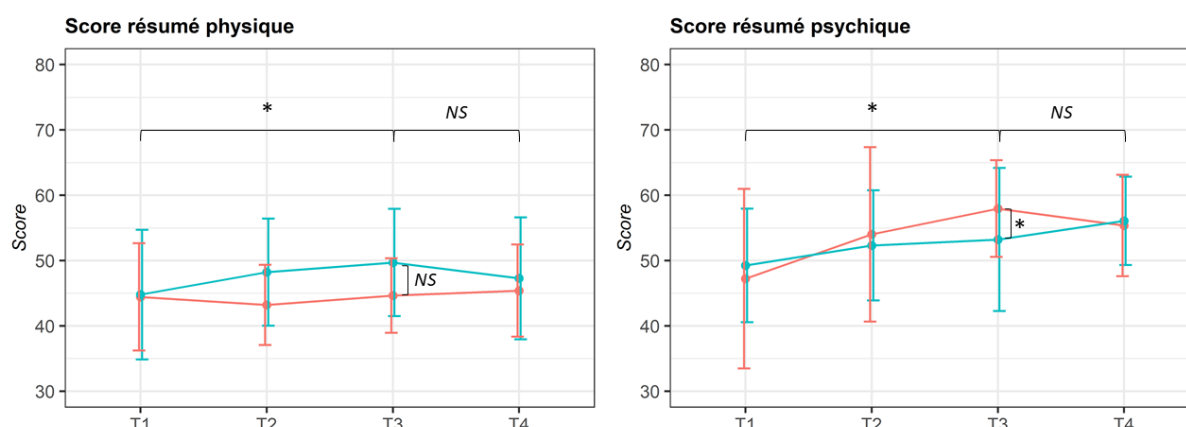


Figure 35 : Evolution des scores résumés physique et psychique évalués avec le SF-36 pour le groupe APACC (en bleu) versus APA (en rouge). Données recueillies à l'inclusion (T1), à la moitié (T2), à la fin de l'intervention (T3) et trois mois plus tard (T4). Moyennes $\pm$ Ecart-types.

Nous constatons une augmentation significative globale au cours de l'intervention des scores des variables « Limitations dues à l'état physique », « Vitalité », « Vie et relation avec les autres » et « Limitations dues à l'état psychique » ($p < 0.05^*$), indépendamment du groupe (Tableau 9). Les évolutions moyennes entre le début et la fin de l'intervention pour les « Limitations dues à l'état physique » sont de $+35.29 \pm 44.2$ pour le groupe APACC et de $+18.33 \pm 45.8$ pour le groupe APA ; pour la « Vitalité » de $+12.65 \pm 19.0$ pour le groupe APACC et de $+21.33 \pm 19.6$ pour le groupe APA ; pour la « Vie et relation avec les autres » de $+5.88 \pm 13.3$ pour le groupe APACC et de $+10.00 \pm 20.7$; et enfin pour les « Limitations dues à l'état psychique » de $+27.45 \pm 51.7$ pour le groupe APACC et de $+24.44 \pm 42.7$ pour le groupe APA.

La variable « Activité physique » augmente significativement au cours de l'intervention ($p = 0.011^*$) avec une évolution de $+14.4 \pm 20.8$ pour le groupe APACC et de $+6.67 \pm 23.6$ pour le groupe APA (Tableau 9). Cette évolution dans le temps n'est pas significativement différente entre les groupes même si le groupe APACC a des scores généralement plus élevés que le groupe APA.

La variable « Santé psychique » augmente significativement au cours de l'intervention pour les deux groupes APA ($p < 0.001^*$) (Tableau 9). L'évolution moyenne pour le groupe APA est significativement plus importante que pour le groupe APACC ($p = 0.002^*$) avec une évolution de $+19.7 \pm 17.4$ pour le groupe APA et de $+4.5 \pm 16.1$ pour le groupe APACC.

La comparaison de toutes les variables du SF-36 entre la fin de l'intervention et le suivi post-interventionnel montre une stabilité des résultats observés dans les deux groupes ($p > 0.05$) (Tableau 9). Seuls les scores de « Santé perçue » ont évolué au cours du suivi post-interventionnel avec une amélioration significative pour le groupe APACC ($p = 0.010^*$).

Fatigue

Nous constatons une diminution significative globale au cours de l'intervention des scores des variables « Fatigue générale et physique » et « Fatigue mentale » ($p < 0.05^*$), indépendamment du groupe (Tableau 10 et Figure 36). Les évolutions moyennes entre le début et la fin de l'intervention pour « Fatigue générale et physique » est de -10.78 ± 22.2 pour le groupe APACC et de -7.96 ± 17.5 pour le groupe APA ; et pour la « Fatigue mentale » de -11.52 ± 24.0 pour le groupe APACC et de -6.45 ± 12.1 pour le groupe APA. Les variables « Réduction des activités physiques » et « Réduction de la motivation » n'ont pas évolué au cours de l'intervention quel que soit le groupe ($p > 0.05$) (Tableau 10).

Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p > 0.05$) dans les deux groupes (Tableau 10).

Etat anxiodépressif

Initialement, les patients ont des scores d'anxiété et de dépression en moyenne inférieur au seuil de 8, révélant une absence de symptômes d'anxiété et de dépression chez notre population d'étude (Tableau 11 et Figure 37). Les patients du groupe APA ont des scores initiaux d'anxiété de 6.53 ± 3.0 et de dépression de 4.53 ± 3.0 . Les patients du groupe APACC ont des scores initiaux d'anxiété de 5.53 ± 3.1 et de dépression de 3.71 ± 3.7 .

Nous observons toutefois une diminution significative des scores au cours de l'intervention ($p < 0.05^*$) dans les deux groupes (Tableau 11). L'évolution moyenne des scores d'anxiété est de -0.24 ± 3.4 pour le groupe APACC et de -2.07 ± 2.4 pour le groupe APA. L'évolution moyenne des scores de dépression est de -1.35 ± 3.3 pour le groupe APACC et de -1.53 ± 2.9 pour le groupe APA.

Les variables restent stables entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel ($p > 0.05$) dans les deux groupes (Tableau 11).

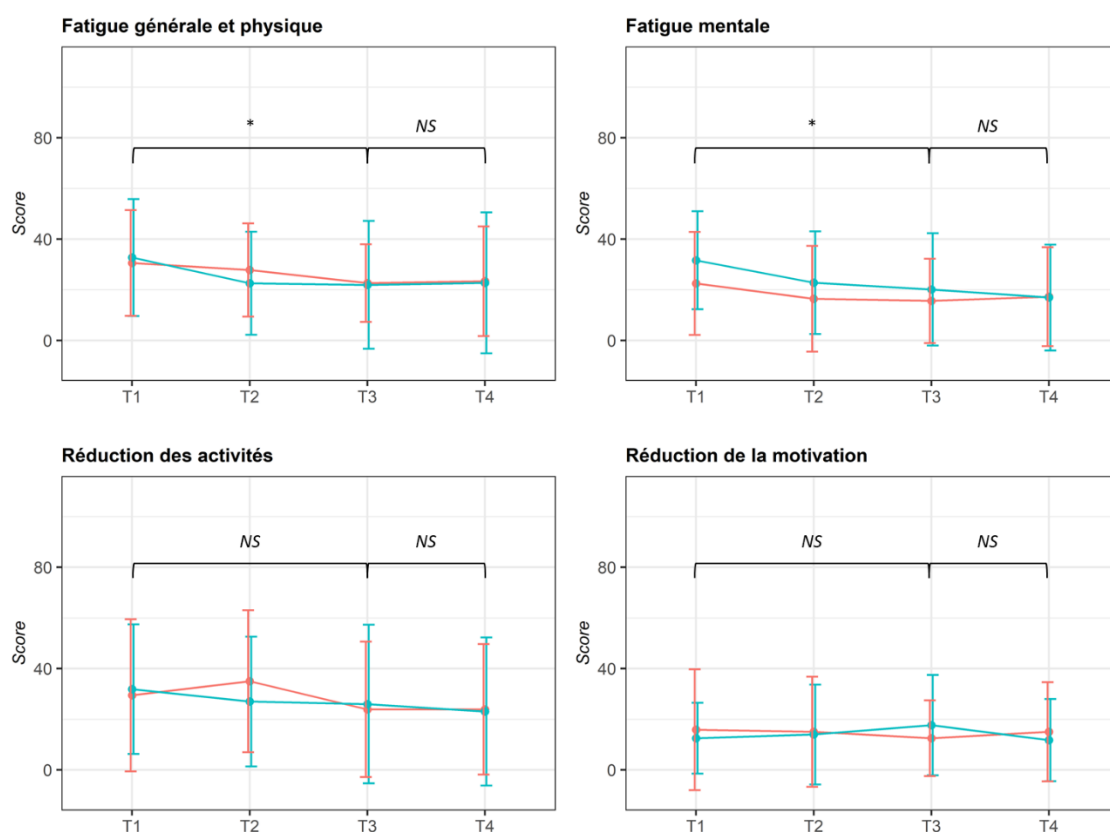


Figure 36 : Evolution des scores de fatigue évalués avec le MFI-20 pour le groupe APACC (en bleu) versus APA (en rouge). Données recueillies à l'inclusion (T1), à la moitié (T2), à la fin de l'intervention (T3) et trois mois plus tard (T4). Moyennes $\pm$ Ecart-types.

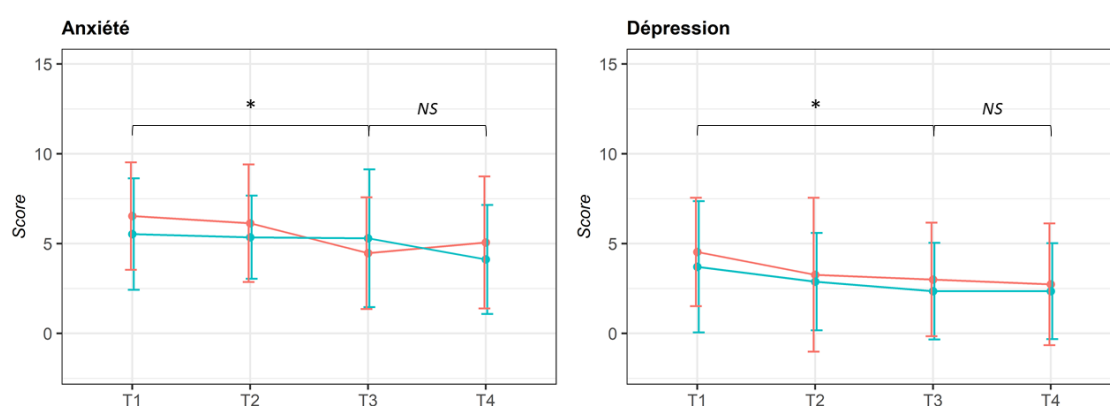


Figure 37 : Evolution des scores d'anxiété et de dépression évalués avec le HADS pour le groupe APACC (en bleu) versus APA (en rouge). Données recueillies à l'inclusion (T1), à la moitié (T2), à la fin de l'intervention (T3) et trois mois plus tard (T4). Moyennes $\pm$ Ecart-types.

Tableau 9 : Evolution de la qualité de vie entre le début et la fin de l'intervention et entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel de l'étude APACCHE.

Variables	Pré-intervention T1		Mi- intervention T2		Post-intervention T3		Groupe		Temps		Interaction	Suivi post- interventionnel T4		APA T3 VS T4	APACC T3 VS T4
	APA	APACC	APA	APACC	APA	APACC	p	p	p			APA	APA	APACC	APA
Score résumé physique	44.44 ± 8.2	44.78 ± 9.9	43.22 ± 6.1	48.22 ± 8.2	44.64 ± 5.7	49.70 ± 8.2	0.159	0.038*	0.065			45.40 ± 7.0	47.27 ± 9.3	0.728	0.189
Score résumé psychique	47.22 ± 13.7	49.24 ± 8.7	54.00 ± 13.4	52.32 ± 8.4	57.95 ± 7.4	53.22 ± 10.9	0.669	<0.001*	0.020*			55.37 ± 7.8	56.07 ± 6.8	0.112	0.062
Activité physique	68.67 ± 21.1	74.12 ± 24.0	65.67 ± 23.5	83.24 ± 19.0	75.33 ± 13.8	88.53 ± 17.2	0.030*	0.011*	0.349			79.00 ± 14.5	83.24 ± 22.4	0.433	0.158
Limitations dues à l'état physique	50.00 ± 37.8	45.59 ± 46.1	65.00 ± 43.1	79.41 ± 36.7	68.33 ± 35.9	80.89 ± 33.7	0.491	<0.001*	0.271			68.33 ± 37.2	70.59 ± 39.8	1.000	0.219
Douleurs physiques	69.33 ± 30.8	74.53 ± 27.3	64.80 ± 22.7	77.82 ± 22.8	69.67 ± 17.7	80.24 ± 23.2	0.194	0.437	0.515			70.67 ± 23.7	75.35 ± 20.5	0.878	0.423
Santé perçue	68.20 ± 19.3	66.06 ± 19.2	71.73 ± 10.8	63.53 ± 16.8	75.47 ± 17.4	65.88 ± 20.8	0.239	0.206	0.154			71.87 ± 20.0	74.65 ± 15.6	0.393	0.010*
Vitalité	53.00 ± 18.5	60.29 ± 18.7	67.33 ± 18.0	67.94 ± 17.8	74.33 ± 16.4	72.94 ± 16.6	0.680	<0.001*	0.150			65.00 ± 17.7	73.53 ± 21.5	0.023	0.829
Vie et relation avec les autres	76.67 ± 26.2	80.88 ± 20.3	82.50 ± 25.8	80.15 ± 19.3	86.67 ± 17.3	86.76 ± 19.5	0.926	0.006*	0.455			86.67 ± 18.0	85.29 ± 20.8	1.000	0.727
Santé psychique	66.93 ± 26.8	77.41 ± 15.4	78.40 ± 23.5	79.06 ± 16.1	86.67 ± 13.9	81.88 ± 17.0	0.727	<0.001*	0.006*			82.40 ± 16.2	84.24 ± 14.6	0.340	0.145
Limitations dues à l'état psychique	66.67 ± 43.6	54.90 ± 48.5	77.78 ± 39.2	86.27 ± 29.0	91.11 ± 23.5	82.35 ± 39.3	0.707	<0.001*	0.841			91.11 ± 15.3	92.16 ± 18.7	1.000	0.289
Moyennes ± Ecart-types. Analyse longitudinale (T1-T3) réalisée par une comparaison de modèles linéaires mixtes entre les deux groupes. Comparaison T3 versus T4 pour chaque groupe (APA et APACC) réalisée avec un test de Student pour échantillons appariés.															

Tableau 10 : Evolution de la fatigue entre le début et la fin de l'intervention et entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel de l'étude APACCHE.

Variables	Pré-intervention T1		Mi-intervention T2		Post-intervention T3		Groupe		Temps		Interaction		Suivi T4		APA T3 VS T4		APACC T3 VS T4	
	APA	APACC	APA	APACC	APA	APACC	p	p	p	p	p	p	APA	APACC	p	p	p	p
Fatigue générale et physique	30.56 ± 20.8	32.68 ± 23.1	27.78 ± 18.4	22.55 ± 20.4	22.59 ± 15.3	21.90 ± 25.2	0.669	<0.001*	1.000				23.33 ± 21.6	22.71 ± 27.8	0.880		0.714	
Fatigue mentale	22.50 ± 20.3	31.62 ± 19.3	16.39 ± 20.9	22.79 ± 20.3	15.55 ± 16.6	20.10 ± 22.2	0.294	0.002*	0.430				17.22 ± 19.5	16.91 ± 20.9	0.695		0.434	
Réduction des activités	29.45 ± 30.0	31.86 ± 25.6	35.00 ± 28.0	26.96 ± 25.6	23.89 ± 26.7	25.98 ± 31.3	0.883	0.260	0.975				23.89 ± 25.8	23.04 ± 29.2	1.000		0.477	
Réduction de la motivation	15.8 ± 23.8	12.50 ± 14.0	15.00 ± 21.8	13.97 ± 19.7	12.50 ± 14.9	17.65 ± 19.8	0.963	0.727	0.207				15.00 ± 19.6	11.76 ± 16.2	0.619		0.135	

Moyennes ± Ecart-types. Analyse longitudinale (T1-T3) réalisée par une comparaison de modèles linéaires mixtes entre les deux groupes. Comparaison T3 versus T4 pour chaque groupe (APA et APACC) réalisée avec un test de Student pour échantillons appariés.

Tableau 11 : Evolution de l'état anxiodépresseur entre le début et la fin de l'intervention et entre la fin des interventions et le suivi post-interventionnel de l'étude APACCHE.

Variables	Pré-intervention T1		Mi-intervention T2		Post-intervention T3		Groupe		Temps		Interaction		Suivi T4		APA T3 VS T4		APACC T3 VS T4	
	APA	APACC	APA	APACC	APA	APACC	p	p	p	p	p	p	APA	APACC	p	p	p	p
Anxiété	6.53 ± 3.0	5.53 ± 3.1	6.13 ± 3.3	5.35 ± 2.3	4.47 ± 3.1	5.29 ± 3.8	0.743	0.028*	0.059				5.07 ± 3.7	4.12 ± 3.0	0.432		0.183	
Dépression	4.53 ± 3.0	3.71 ± 3.7	3.27 ± 4.3	2.88 ± 2.7	3.00 ± 3.2	2.35 ± 2.7	0.547	0.004*	0.850				2.73 ± 3.4	2.35 ± 2.7	0.783		1.000	

Moyennes ± Ecart-types. Analyse longitudinale (T1-T3) réalisée par une comparaison de modèles linéaires mixtes entre les deux groupes. Comparaison T3 versus T4 pour chaque groupe (APA et APACC) réalisée avec un test de Student pour échantillons appariés.

5.4 Discussion

Adhésion et abandons

L'APA et l'entraînement à la CC sont des interventions faisables et appréciées des patients. Nous constatons en effet un taux d'adhésion aux séances APA très similaire à celui déjà observé lors de l'étude de faisabilité de 83% pour le groupe APA et de 85% pour le groupe APACC. De même pour l'entraînement à la CC, nous observons un taux élevé de participation de 98% aux séances supervisées et une pratique moyenne de 6 séances par semaine à domicile au cours de l'intervention. Entre la fin de l'intervention et le suivi post-interventionnel, les sujets ont tous continué à pratiquer régulièrement la CC avec une pratique moyenne un peu inférieure de 4 séances par semaine. Comme évoqué dans l'étude de faisabilité, les taux d'adhésion maximum déjà observés étaient estimés à 75% chez des patients en post-traitement d'un cancer (Bourke et al. 2014) et à 90% en hématologie (Carlson et al. 2006). Les motifs d'abandon des sujets inclus dans notre étude étaient relatifs à l'évolution défavorable de la maladie dans la majorité des cas (43%), à la reprise du travail (29%), à une fatigue trop importante générée par le déplacement à l'hôpital (14%) ou à une baisse de motivation (14%). Les motifs d'abandon évoqués sont cohérents avec ceux déjà connus et identifiés par la plupart des études interventionnelles chez des patients atteints de cancer qui regroupent les limitations physiques liées au cancer et ses traitements; les barrières environnementales et organisationnelles ; et les barrières psychologiques (INCa 2017).

Même si un certain nombre de barrières ont pu être levées dans le cadre de notre étude, et en particulier celles liées aux limitations physiques des patients, il reste toujours des contraintes individuelles difficiles à prendre en compte dans le cadre d'un programme supervisé et collectif à l'hôpital impliquant un déplacement, d'autant plus contraignant lorsqu'il est loin du lieu d'habitation. Nous devons nous assurer que la part des bénéfices reste supérieure à la part des contraintes dans le cadre d'un programme de réhabilitation. Cette balance bénéfices/risques pourrait ne plus être favorable lorsque le déplacement sur le lieu des activités est source d'une trop grande fatigue, pouvant impacter par la suite le quotidien des patients. Un tel programme en ambulatoire dans un cadre adapté conviendrait mieux à ces patients qui pourraient alors bénéficier d'une pratique proche de chez eux, ce qui faciliterait sans doute l'adhésion et la régularité des séances, et par conséquent optimiserait son efficacité.

Valeur ajoutée de la cohérence cardiaque à un programme APA sur la VFC

Nous n'observons pas d'amélioration significative du SDNN et de la puissance totale du signal qui sont des indicateurs de la variabilité cardiaque et du contrôle autonome du cœur, ni du RMSSD et de la puissance spectrale en HF qui sont des indicateurs du tonus vagal, pour aucun des deux groupes (Malik

1996a). Ces résultats sont contradictoires avec d'autres résultats rapportant les bénéfices de l'activité physique d'une part et de la CC d'autre part, sur l'amélioration globale de la VFC et du tonus vagal évalués à partir de ces mêmes indicateurs (Borresen and Lambert 2008; Nolan et al. 2005). Une étude ayant évalué les effets d'un programme d'activité physique chez des patients atteints de cancer sur la VFC avait d'ailleurs montré une amélioration significative de la puissance totale (Niederer et al. 2012). Même si les effets de l'AP peuvent parfois induire une baisse de la VFC et une baisse de la puissance spectrale en HF après une période d'entraînement intensif, interprété alors comme la présence d'un état de fatigue, l'entraînement physique produit généralement un effet rebond de l'activité parasympathique après une période de récupération (Pichot et al. 2002). Or, dans notre étude, nous n'observons pas de modification de la puissance spectrale en HF entre la fin des interventions (T3) et le suivi post-interventionnel (T4), dans les deux groupes.

Cependant, l'analyse du spectre fréquentiel de la VFC nous montre une augmentation significative de la puissance spectrale en BF sans évolution des TBF et des HF pour les patients du groupe APACC. Ce résultat est associé à un ratio de cohérence élevé, qui signifie que le spectre de fréquence comportait un pic en BF, sans pic remarquable dans les TBF et les HF (McCraty and Childre 2010). La présence de ce pic en BF indique que les différentes oscillations du signal de VFC étaient synchronisées à une fréquence particulière en BF, caractéristique d'un état de CC. Bien que nous n'ayons pas mesuré la respiration adoptée par les sujets pendant les mesures de VFC, nous pouvons supposer que les sujets du groupe APACC sont entrés spontanément en CC lors des mesures. Dans ces conditions, l'augmentation de la puissance spectrale en BF pourrait représenter une augmentation du tonus vagal, comme cela a déjà été suggéré dans la littérature (Gevirtz 2013; Laborde et al. 2017; Shaffer et al. 2014).

La grande variabilité de l'évolution du ratio BF/HF pour le groupe APACC laisse supposer une grande variabilité entre les sujets dans leur réponse à l'intervention. En moyenne, le ratio BF/HF augmente significativement chez la plupart des sujets du groupe APACC, signifiant une prédominance des BF par rapport aux HF ; mais il diminue chez certains sujets, signifiant alors une prédominance des HF par rapport aux BF. Cette variabilité du ratio BF/HF est cohérente avec la grande variabilité de la puissance spectrale en BF ($\ln(\text{BF})$) et du ratio de cohérence également constatées pour le groupe APACC. Ces résultats pourraient alors suggérer que certains sujets ont spontanément ralenti leur respiration en BF et sont entrés en CC pendant les mesures de VFC, alors que d'autres ont maintenus une respiration dans les HF.

Le fait que l'intervalle RR n'augmente pas au cours de l'intervention n'est pas surprenant au regard de la théorie polyvagale qui défend l'idée qu'une augmentation de l'activité parasympathique n'est pas

toujours associée à un ralentissement du rythme cardiaque moyen (Porges 2007). En revanche, le RMSSD est un indicateur plus robuste aux effets de la respiration sur la VFC et nous nous attendions à une augmentation significative de ses valeurs au cours de l'intervention pour le groupe APACC, ce qui n'est pas le cas (Laborde et al. 2017). En outre, le RMSSD se calcule à partir des intervalles RR adjacents, il est donc sensible aux variations rapides de la VFC, modulées par le SNP en HF. Cet indicateur est d'ailleurs très corrélé à la puissance spectrale en HF (Malik 1996a). Ainsi, même s'il est robuste aux modifications du rythme respiratoire, peut-être qu'une respiration basculant dans les BF (<9 cycles/min), ne permet pas d'obtenir un effet significatif sur le RMSSD.

La grande variabilité inter-sujets de la VFC a déjà été constatée chez les sujets cancéreux, probablement due aux traitements, à l'âge et à la maladie (Coumbe and Groarke 2018). Peut-être que cette variabilité ne nous permet pas d'observer un effet du groupe pour le SDNN et la Puissance totale qui tendent à augmenter pour le groupe APACC. En outre, le SDNN mesuré à l'inclusion chez les patients inclus au protocole APACCHE (27.25 ± 11.6 ms pour le groupe APA et 35.84 ± 22.8 ms pour le groupe APACC) est légèrement supérieur à celui identifié chez 657 patients atteints de différents types de cancer à plusieurs stades de la maladie (22 ± 17 ms) et reste largement inférieur au SDNN mesuré chez des sujets sains (50 ± 16 ms) (De Couck and Gidron 2013).

Valeur ajoutée de la cohérence cardiaque à un programme APA sur la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif

Concernant la qualité de vie, nous constatons une amélioration cliniquement significative dans les deux groupes pour 6 des 8 sous-échelles du questionnaire SF-36 : « Activité physique », « Limitations dues à l'état physique », « Vitalité », « Vie et relation avec les autres », « Santé psychique » et « Limitations dues à l'état psychique ». L'évolution des scores moyens de ces variables est en effet supérieure à la différence cliniquement significative (MCID) estimée à 3 points pour le questionnaire SF-36 (Hays and Morales 2001). Les scores initiaux déjà élevés des variables « Douleurs physiques » et « Santé perçue » expliquent probablement que ces variables n'ont pas évolué significativement au cours de l'intervention. Pourtant, la variable « Santé perçue » augmente significativement entre la fin de l'intervention et le suivi post-interventionnel, montrant que les patients ont une meilleure image de leur santé. L'amélioration moyenne du score résumé physique est supérieure au MCID uniquement pour le groupe APACC et l'amélioration moyenne du score résumé psychique est supérieure au MCID pour les deux groupes. Ainsi, seules les variables « Score résumé psychique » et « Santé psychique » diffèrent significativement entre les groupes au cours de l'intervention, en faveur du groupe APA. Ces résultats suggèrent que l'intervention APA est plus efficace que l'intervention combinant APA et CC sur le « Score résumé psychique » et la « Santé psychique », ce qui est contradictoire avec notre hypothèse initiale et les données disponibles dans la littérature. En effet, là où l'activité physique

semble limitée sur l'amélioration des variables psycho-émotionnelle (van Haren et al. 2013; Wiskemann 2013), l'entraînement à la CC est reconnu efficace (Goessl et al. 2017; Wheat and Larkin 2010).

Concernant la fatigue, nous constatons une diminution moyenne de 2 des 4 sous-échelles du questionnaire MFI-20 : « Fatigue générale et physique » et « Fatigue mentale » dans les deux groupes. L'amélioration moyenne de ces scores est supérieure au MCID évalué à 3 points pour le questionnaire MFI-20 (Nordin et al. 2016). La réduction de la « Fatigue générale et physique » et de la « Fatigue mentale » est consistante avec la littérature puisque l'APA est reconnue efficace dans la réduction de la fatigue post-cancer (Ahlberg et al. 2003). Nos résultats ne nous permettent cependant pas de conclure à la supériorité d'une intervention combinant APA et CC par rapport à l'APA seule. De plus, des scores seuils ont été proposés pour la « Fatigue générale et physique » chez les sujets âgés de 40 à 59 ans (>11) et âgés de plus de 60 ans (>14) (Singer et al. 2011), par conséquent nos résultats étant au-dessus de ces seuils avant et après l'intervention, ils suggèrent la persistance de l'état de fatigue même après la participation au protocole APACCHE.

Concernant l'état anxiodépressif, les scores initiaux étaient en moyenne inférieurs au seuil de 8 en-deçà duquel on peut considérer une absence de symptômes d'anxiété et de dépression (Carroll et al. 1993). Même si nous observons une diminution significative dans les deux groupes des scores d'anxiété et de dépression au cours de l'intervention, les scores initiaux sont très surprenants compte-tenu de la littérature qui rapporte la persistance des symptômes anxieux et dépressifs chez des patients après leurs traitements d'une hémopathie maligne (Keogh et al. 1998; Lee et al. 2005).

Limites et perspectives

Concernant le déroulement des interventions proposées, la pratique de la CC à domicile impliquait l'utilisation d'un appareil sans biofeedback de la VFC, ce qui ne permettait pas de contrôler la pratique, que ce soit le temps consacré aux exercices ou la réussite de l'exercice (atteinte d'un état de CC ou pas). Des appareils de biofeedback portatifs tel que le *emWave* (HeartMath, LLC, Boulder, Colorado) ont été développés permettant par un système de points de renseigner l'utilisateur sur la réussite de l'exercice mais aussi d'enregistrer les exercices effectués par le patient et de vérifier sa pratique effective (Whited, Larkin, and Whited 2014). L'utilisation de ce type d'appareil pourrait permettre un suivi plus efficace des patients et d'optimiser les effets de la pratique.

Concernant l'évaluation de la VFC, la principale limite de notre étude est de ne pas avoir mesuré la respiration lors des enregistrements de la VFC. Alors que nous pensions obtenir des enregistrements à une fréquence respiratoire spontanément dans les HF (>0.15 Hz), nos résultats laissent supposer que les sujets sont entrés spontanément en CC pendant les mesures de VFC. Nos résultats sont par ailleurs

limités par la grande variabilité inter-sujets de la VFC (Shaffer and Ginsberg 2017), d'autant plus chez les patients atteints de cancer du fait des traitements et de l'expérience de la maladie (De Couck and Gidron 2013). Aucune étude évaluant un entraînement à la CC n'a inclus de patients en post-traitement d'une hémopathie maligne et peut-être qu'il existe des caractéristiques propres à ces patients qui devraient être prises en compte, comme par exemple l'état inflammatoire, ou le statut immunitaire du patient qui pourraient avoir une incidence sur leur niveau de VFC (Lampert et al. 2008).

Il aurait pu être intéressant de réaliser une analyse en sous-groupes comparant les sujets étant entrés en CC et les autres. Pour cela, il aurait fallu déterminer avec précision les critères permettant de distinguer les sujets étant entrés en CC des autres. Mais, l'état de CC est évalué sur un continuum à partir d'un ratio de CC pour lequel il n'y a pas de seuil établi que nous aurions pu utiliser comme un critère de discernement. Par ailleurs, l'analyse fréquentielle présente la limite de considérer le signal comme stationnaire, l'utilisation des profils des spectres avec ou sans pic fréquentiel en BF pour distinguer les deux sous-groupes nous paraît peu fiable puisque les sujets pouvaient avoir une variabilité de leur respiration au cours des 5 minutes d'enregistrement, générant une diversité des profils des spectres de fréquences. Pour ces différentes raisons, nous avons choisi de ne pas mener cette seconde analyse en sous-groupes.

Concernant l'évaluation de la qualité de vie, de la fatigue et de l'état anxiodépressif à partir des questionnaires, nous ne pouvons pas conclure à une supériorité du groupe APACC par rapport au groupe APA. Les deux groupes montrent une amélioration de plusieurs variables de la qualité de vie et de la fatigue, et ces variables restent stables trois mois après la fin des interventions. Nous constatons par contre de meilleurs bénéfices sur la santé psychique chez les patients du groupe APA, contrairement à notre hypothèse initiale. Globalement, les résultats des scores aux questionnaires montrent une très grande variabilité entre les sujets, ce qui rend difficile l'interprétation des évolutions des scores moyens alors même que les tendances individuelles sont très différentes. Le recours à des méthodes qualitatives pourraient permettre d'évaluer de façon complémentaire les bénéfices perçus par les patients eux-mêmes au cours de l'intervention (Kohn and Christiaens 2014).

5.5 CONCLUSION

Nos résultats préliminaires à 40 sujets, sur un protocole devant en inclure 70, nous montrent que l'APA et la CC sont bien suivies par les patients avec des taux d'adhésion élevés aux deux interventions et un taux d'abandon relativement faible. Nous constatons que les patients qui ont bénéficié de l'entraînement à la CC se sont appropriés cette technique respiratoire qui leur permet d'entrer spontanément en CC au repos sans guide ni consignes respiratoires.

L'amélioration de la variabilité cardiaque n'est pas suffisante pour être significative chez les patients du groupe APACC. En revanche, l'augmentation des basses fréquences suggère une stimulation du tonus vagal. Toutefois, une mesure de la respiration pendant les enregistrements de la VFC nous aurait permis une interprétation plus précise de nos données.

Nos résultats ne nous permettent pas de conclure qu'un programme combinant APA et CC est plus efficace qu'un programme APA seul sur l'amélioration de la VFC, de la qualité de vie, de la fatigue et de l'état anxiodépressif de patients en post-traitement d'une hémopathie maligne.

Les résultats des questionnaires peu concluants et parfois inconsistants avec la littérature nous questionnent sur la pertinence de la méthode utilisée pour rendre compte des bénéfices réellement perçus par les patients. Il pourrait donc être intéressant de se tourner vers une méthode qualitative pour évaluer l'évolution de la qualité de vie perçue par les patients.

ETUDE 3 : Etude expérimentale de l'arythmie sinusale respiratoire lors d'une fréquence respiratoire lente et contrôlée

Valorisation scientifique

Cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication scientifique. L'écriture d'un article est néanmoins prévue au cours de l'année 2020.

6.1 INTRODUCTION

La VFC, un indicateur de l'activité autonome

L'activité du Système Nerveux Autonome (SNA) et en particulier la balance sympatho-vagale entre le Système Nerveux Sympathique (SNS) et le Système Nerveux Parasympathique (SNP) peuvent être indexées par la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) (Akselrod et al. 1981; Pomeranz et al. 1985). La VFC est définie par les fluctuations de l'intervalle de temps entre chaque battement cardiaque et se caractérise par l'intervalle entre chaque pic R sur un électrocardiogramme (ECG) (Malik 1996a). L'analyse de son spectre de fréquence nous renseigne sur le niveau d'activation sympathique et parasympathique dans le contrôle autonome du cœur, principalement selon la puissance spectrale exprimée dans la région des basses fréquences (BF : 0.04-0.15 Hz) et dans la région des hautes fréquences (HF : 0.15-0.4 Hz) (Malik 1996a).

Il est désormais bien établi que les HF sont modulées exclusivement par le SNP, mais l'interprétation des BF est plus discutée, du fait qu'elles soient modulées à la fois par le SNS et le SNP (Elghozi and Julien 2007). L'analyse des spectres de fréquence de la VFC en position allongée et debout avec l'utilisation de bloqueurs pharmacologiques montre que les BF en position debout représentent majoritairement l'activité sympathique, ce qui s'explique par l'activation du baroréflexe dans le maintien de la pression artérielle (Pomeranz et al. 1985). Mais en position allongée, les BF sont modulées pour une large part par le SNP. Les HF sont, elles, exclusivement modulées par le SNP quelle que soit la position allongée ou debout ; elles correspondent à l'Arythmie Sinusale Respiratoire (ASR) lorsque la fréquence respiratoire est supérieure à 9 cycles/minute (Malik 1996a). Le recours à la position peut donc nous permettre d'avoir une interprétation plus précise de la contribution du SNS et du SNP dans les BF.

Effets de l'arythmie sinusale respiratoire sur la VFC

Deux mécanismes principaux de régulation du SNA sont impliqués dans les modulations de la VFC : le baroréflexe et l'ASR. Le baroréflexe permet de maintenir la pression artérielle en accélérant le rythme cardiaque lorsque la pression artérielle diminue et réciproquement (Lanfranchi and Somers 2002) ; l'ASR est caractérisée par l'accélération du rythme cardiaque à l'inspiration et réciproquement (Fonseca et al. 2013). L'interdépendance entre l'activité respiratoire et l'activité cardiaque est modulée par une interaction directe au niveau central entre les centres nerveux supérieurs cardiovasculaires et respiratoires (Badra et al. 2001; Dick and Morris 2004). Ces interactions entre les neurones cardiovasculaires et respiratoires sont elles-mêmes influencées par d'autres interactions provenant de structures corticales et sous-corticales qui peuvent aussi induire des modulations de la fréquences cardiaque, de la pression artérielle et de l'activité respiratoire (Larsen et al. 2010). A un niveau plus

périphérique, l'inspiration induit une diminution de la pression intrathoracique par abaissement de la coupole diaphragmatique, ce qui provoque une augmentation du retour veineux au niveau de l'oreillette droite et une diminution du volume d'éjection systolique du ventricule gauche, entraînant dans les deux cas une augmentation du rythme cardiaque (Elstad 2012; Toska and Eriksen 1993).

L'interprétation du spectre de fréquence de la VFC doit ainsi tenir compte des conditions de respiration (Larsen et al. 2010) et en particulier de la fréquence respiratoire. Qu'elle se situe dans la zone des HF ou des BF (0.04-0.15 Hz versus 0.15-0.4 Hz), la respiration induit des effets différenciés sur la VFC. A respiration spontanée (>0.15 Hz), les modulations de la VFC induites par l'ASR sont de nature vagales et s'expriment dans les HF (Giardino et al. 2003; Hayano et al. 1996). Mais lorsque la fréquence respiratoire ralentit en-dessous de 0.15 Hz, cela induit un basculement de l'ASR des HF vers les BF s'accompagnant d'une augmentation de l'amplitude de l'ASR (Hirsch and Bishop 1981). Alors que l'interprétation du spectre de fréquence à une respiration spontanée supérieure à 0.15 Hz (9 cycles/min) est bien connue (Malik 1996a), il est plus difficile de déterminer avec certitude ses composantes autonomes lorsque la respiration bascule dans les BF en-dessous de 0.15 Hz (<9 cycles/min).

Interprétation du spectre de fréquence de la VFC en cohérence cardiaque

La Cohérence Cardiaque (CC) se définit par un état particulier de la VFC qui reflète la synchronisation et la résonance entre les oscillations de la VFC induites par l'ASR et celles induites par le baroréflexe (Lehrer and Gevirtz 2014). Lorsque la respiration entre en résonance avec le système cardiovasculaire, l'ASR et le baroréflexe se synchronisent, produisant alors de grandes amplitudes de la VFC (Vaschillo et al. 2006). Ce pattern rythmique particulier du cœur est caractérisé par un signal de VFC sinusoïdal et de grande amplitude qui se traduit par un pic fréquentiel dans la région des BF et aucun pic remarquable dans les régions des très basses fréquences (TBF) et des HF (McCraty and Childre 2010). L'état de CC peut être atteint par une respiration lente et régulière à la fréquence de résonance du système cardiovasculaire, elle-même déterminée par les propriétés du baroréflexe relatives au volume sanguin et à la taille du réseau vasculaire (deBoer et al. 1987; Lehrer and Gevirtz 2014). Cette fréquence respiratoire ainsi propre à chacun se situerait dans la région des BF entre 4.5 et 7 cycles/min (Lehrer et al. 2013).

Les effets d'un entraînement à la CC sur le spectre de fréquence de la VFC ont déjà été rapportés dans plusieurs études (Wheat and Larkin 2010). L'analyse des différentes bandes de fréquences révèle parfois une augmentation des HF (Nolan et al. 2005, 2010, 2012), mais le plus souvent les résultats rapportent une augmentation des BF (Ginsberg et al. 2010; Hallman et al. 2011; Karavidas et al. 2007; Lehrer et al. 2004; Lin et al. 2019; Yu et al. 2018). Ces résultats sont systématiquement interprétés

comme une augmentation du tonus vagal, qu'il s'agisse d'une augmentation des HF ou des BF, en s'appuyant sur l'hypothèse que l'état de CC traduit un équilibre du SNA et une optimisation des différents systèmes de l'organisme (Gevirtz 2013; McCraty and Childre 2010). Il est alors admis que l'ASR contraint l'activité parasympathique dans les BF, lorsque la respiration ralentit en dessous de 0.15 Hz. Pour autant, la nature autonome du pic fréquentiel en BF obtenu pendant des états cohérents n'est pas clairement démontrée.

Objectif

Nous nous proposons donc dans cette étude d'analyser les effets de la fréquence respiratoire (respiration spontanée versus respiration lente et contrôlée) dans deux conditions expérimentales (position allongée versus position assise). Les effets connus de la position sur la VFC (Pomeranz et al. 1985) devraient nous permettre d'identifier les effets d'une FR contrôlée inférieure à 0.15 Hz sur le spectre de fréquence de la VFC et de vérifier la participation de la modulation parasympathique dans la bande des BF.

Hypothèse

Une fréquence respiratoire contrôlée inférieure à 0.15 Hz, par rapport à une fréquence respiratoire spontanée, produit un pic fréquentiel de grande amplitude dans les BF, sans pic remarquable dans les HF, et ce quelle que soit la position du sujet (assise ou allongée).

6.2 MATERIELS ET METHODE

6.2.1 Population d'étude

Critères d'inclusion

Pour participer au protocole, les sujets devaient être âgés de 18 à 35 ans, ne pas avoir consommé de café, thé, tabac ou alcool dans les 2h qui précédaient l'expérience, avoir respecté des horaires de sommeil habituels la nuit précédente et ne pas avoir pratiqué d'activité physique intense 24h avant. Ces critères correspondent à des facteurs confondants connus pouvant influencer la VFC (Laborde et al. 2017). Chaque participant devait donner son consentement éclairé.

Critères d'exclusion

Les sujets obèses ($IMC > 30\text{kg/m}^2$) et les femmes en période menstruelle ont été exclus du protocole pour contrôler les effets du poids et du cycle hormonal sur la VFC.

6.2.2 Protocole

Le protocole d'étude consistait à enregistrer la VFC au cours du contrôle volontaire de la respiration à différentes Fréquences Respiratoires (FR) et dans deux positions différentes : position assise et allongée. La VFC était acquise à partir d'un enregistrement de l'électrocardiogramme (ECG) pendant des périodes de 3 minutes pour une Respiration Spontanée (RS) et pour six FR contrôlées : 4.5 ; 5 ; 5.5 ; 6 ; 6.5 et 7 cycles/min (Figure 38). L'ordre des positions et l'ordre des FR (FR1 à FR6) étaient randomisés.

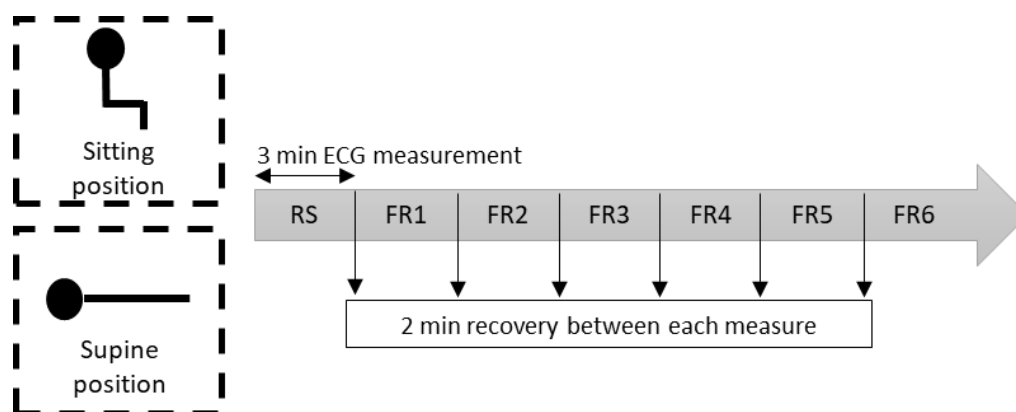


Figure 38 : Déroulement du protocole. RS : Respiration Spontanée. FR 1 à 6 : FR randomisées comprises entre 4.5 et 7 cycles/min.

Le contrôle volontaire de la respiration impliquait de suivre un rythme respiratoire imposé. Pour cela, un guide respiratoire était visible sur un écran pour que le sujet puisse contrôler sa respiration selon le rythme imposé (l'écran était vertical ou horizontal selon la position du sujet) (Figure 39). Il s'agissait d'un cercle qui se remplissait et se vidait, à l'image des poumons, selon une fonction sinusoïdale

mimant au mieux une cinétique de respiration physiologique pour que les sujets n'aient pas de difficulté à réaliser la tâche. Une période de repos de 2 minutes entre chaque FR était prévue, afin d'éviter l'influence du rythme respiratoire précédent.



Figure 39 : Contrôle volontaire de la respiration à des fréquences imposées dont le rythme était schématisé et visible sur un écran. L'écran était vertical ou horizontal selon la position pour que le sujet puisse suivre le rythme imposé sans difficulté.

La RS était recueillie au début du protocole dans les deux positions à l'insu du sujet, en prétextant un calibrage du capteur. Ensuite, une période de familiarisation avec le guide respiratoire a été effectuée pour chaque FR imposée dans un ordre décroissant, de 7 cycles/min à 4.5 cycles/min. Cette phase de familiarisation comprenait quelques conseils pour adopter une respiration diaphragmatique de bonne amplitude mais pas trop profonde pour favoriser une respiration fluide et régulière, d'après les recommandations de Lehrer (Lehrer et al. 2013). Les éventuels effets indésirables étaient notés.

6.2.3 Mesures

Acquisition de l'ECG

L'ECG était enregistré avec un capteur Movesense (Suunto Movesense®, Suunto®, Vantaa, Finland) contenant un composant MAX30003 calibré à une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Le capteur était fixé sur le torse avec une ceinture Suunto® de type cardiofréquencemètre.

La position des sujets respectait les conditions standards de référence pour les enregistrements de la VFC à court-terme : position assise, genoux à 90°, pieds à plat sur le sol, mains sur les cuisses, paumes vers le haut, yeux ouverts (Laborde et al. 2017).

Calcul de la fréquence respiratoire

Afin de vérifier la fréquence respiratoire réelle et le respect des fréquences respiratoires imposées, un calcul de la fréquence respiratoire dérivée de l'ECG (ECG-derived respiration (EDR)) a été utilisé (Moody et al. 1985). Cette méthode a été validée chez des sujets présentant des apnées du sommeil (De Chazal et al. 2003).

6.2.4 Collection des données et analyses statistiques

Les signaux ECG ont été traités avec le logiciel *HRVanalysis* (<https://anslabtools.univ-st-etienne.fr>) (Pichot et al. 2016). La période de traitement était de 2 minutes (sur les 3 minutes d'acquisition) pour éviter un « effet de bord » lié à un signal bruité souvent observé en début et en fin d'acquisition. Les indicateurs fréquentiels et le ratio de cohérence ont été calculés à partir d'une transformée rapide de Fourier pour chaque sujet et rassemblés dans une base de données anonymisée. Les puissances spectrales ont été mesurées à partir des différentes bandes de fréquences : les très basses fréquences (TBF : 0.003-0.04 Hz) ; les basses fréquences (BF : 0.04-0.15 Hz) ; les hautes fréquences (HF : 0.15-0.4 Hz). Les valeurs absolues des puissances spectrales mesurées dans ces bandes de fréquences ont été normalisées avec un logarithme népérien (Ln).

Une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées à deux facteurs (temps et position) avec le logiciel *STATISTICA* a permis d'observer dans un premier temps les effets de la FR et de la position sur le spectre de fréquence de la VFC. Une analyse post-hoc avec un test de Bonferroni a ensuite permis d'observer les effets particuliers de la position entre la RS et les différentes FR contrôlées, et les effets des différentes FR dans chacune des deux positions. Les données ont également été analysées de façon individuelle pour chaque sujet (ANNEXE 11, p.295).

6.3 RESULTATS

6.3.1 Description de l'échantillon d'étude

Au total, 20 sujets ont été inclus dans le protocole dont 12 (60%) hommes et 8 (40%) femmes, tous âgés de 19 à 34 ans (25.90 ± 3.9 ans) et avec un IMC compris entre 18 et 28 kg/m² (22.9 ± 3.1 kg/m²). Tous les sujets remplissaient les conditions préalables déterminées dans les critères d'inclusion et d'exclusion et tous avaient donné leur consentement éclairé.

6.3.2 Déroulement du protocole

Les expérimentations se sont déroulées au même moment de la journée, dans l'après-midi entre 14h et 17h, dans un espace clos et silencieux pour éviter toute interruption de l'expérience et perturbation du sujet. La température de la pièce était en moyenne de 23.5 °C. Parmi les 20 sujets inclus, 10 ont commencé par la position assise et 10 par la position allongée. La RS a été mesurée avant le déroulement du protocole pour tous les sujets et les FR de 1 à 6 étaient randomisées de sorte qu'aucun sujet n'ait eu le même ordre de FR imposées. Aucune difficulté pour suivre les différentes FR n'a été relevée pendant la période de familiarisation ni pendant le déroulement du protocole.

La FR réelle a été calculée pour chaque sujet dans toutes les conditions et les résultats sont présentés dans le Tableau 12. Le calcul de la FR réelle nous montre que la RS en position assise était comprise entre 9.8 et 18.1 cycles/min pour une moyenne de 11.43 ± 3.5 ; en position allongée elle était comprise entre 9.4 et 15.6 cycles/min pour une moyenne de 11.61 ± 3.5 (Tableau 12). Nous constatons que les sujets ont dans l'ensemble bien respectés les différentes FR imposées avec un écart-type maximum de 0.4 cycles/min pour les FR à 4.5 cycles/min en position allongée et 6 cycles/min en position assise.

Tableau 12 : Fréquences respiratoires calculées selon la fréquence respiratoire imposée.

	RS	FR1	FR2	FR3	FR4	FR5	FR6
		7	6.5	6	5.5	5	4.5
Position assise	12.83 ± 2.4	6.99 ± 0.1	6.56 ± 0.1	5.99 ± 0.4	5.60 ± 0.0	5.15 ± 0.1	4.81 ± 1.0
Position allongée	12.69 ± 2.1	7.01 ± 0.0	6.59 ± 0.0	6.10 ± 0.2	5.64 ± 0.2	5.16 ± 0.2	4.62 ± 0.4
Fréquences Respiratoires (FR) calculées à partir de l'EDR en cycles/min.							

6.3.3 Effets de la FR et de la position sur la VFC

Nos résultats (Tableau 13 et Figure 40) montrent une différence significative de l'intervalle RR, de la puissance totale du signal ($\ln(P_{tot})$), des BF ($\ln(BF)$) et du ratio de cohérence en fonction de la FR ($p < 0.05^*$) et de la position ($p < 0.05^*$). La puissance totale ($\ln(P_{tot})$), les BF ($\ln(BF)$) et le ratio de cohérence sont plus importants en position assise qu'allongée ($p < 0.05^*$), alors que l'intervalle RR est plus important en position allongée qu'assise ($p < 0.001^*$).

Les HF ($\ln(HF)$) étaient sensibles à la FR ($p = 0.004^*$) mais pas à la position ($p = 0.38$) et les TBF n'étaient pas différentes ni en fonction de la FR ($p > 0.05$) ni de la position ($p > 0.05$).

Les tests post-hoc nous montrent que l'intervalle RR, la puissance totale, les BF et le ratio de cohérence augmentent de façon significative pour toutes les FR contrôlées (FR1 à FR6) par rapport à la RS ($p < 0.001^*$), sans différence entre elles ($p > 0.05$) et dans les deux positions. L'évolution moyenne entre la RS et les différentes FR contrôlées (FR1 à FR6) pour l'intervalle RR est de $+74.65 \pm 61.5$ ms en position assise et de $+72.27 \pm 83.4$ ms en position allongée ; pour la puissance totale ($\ln(P_{tot})$) de $+1.45 \pm 0.2$ en position assise et de $+0.89 \pm 0.1$ en position allongée ; et pour les BF ($\ln(BF)$) de $+2.09 \pm 0.2$ en position assise et de $+1.64 \pm 0.1$ en position allongée.

Il n'y a pas de différence des HF ($\ln(HF)$) entre la RS et les différentes FR (FR1 à 6) dans les deux positions.

L'analyse des données individuelles montre un profil relativement similaire entre les sujets lorsque la respiration ralentit en-dessous de 0.15 Hz avec une large augmentation des BF sans modifications des HF, dans les deux positions, ce qui se traduit par un ratio de cohérence faible en RS et élevé pour toutes les FR contrôlées dans les deux positions (ANNEXE 11, p.295). Ces observations sont consistantes avec les spectres de fréquence de chaque sujet qui montrent un pic fréquentiel en BF et une absence de pic dans les HF pour toutes les FR contrôlées (Figure 41).

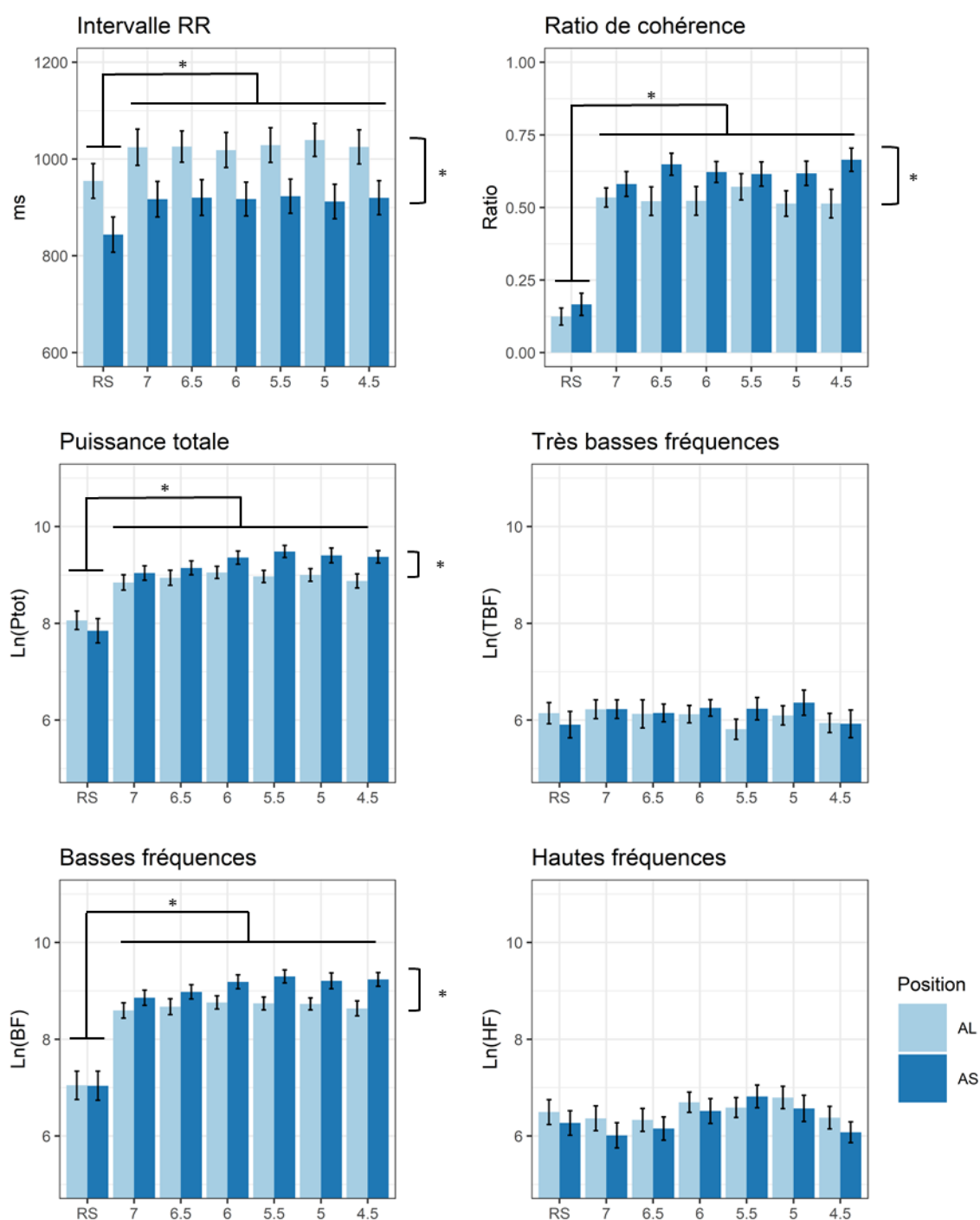
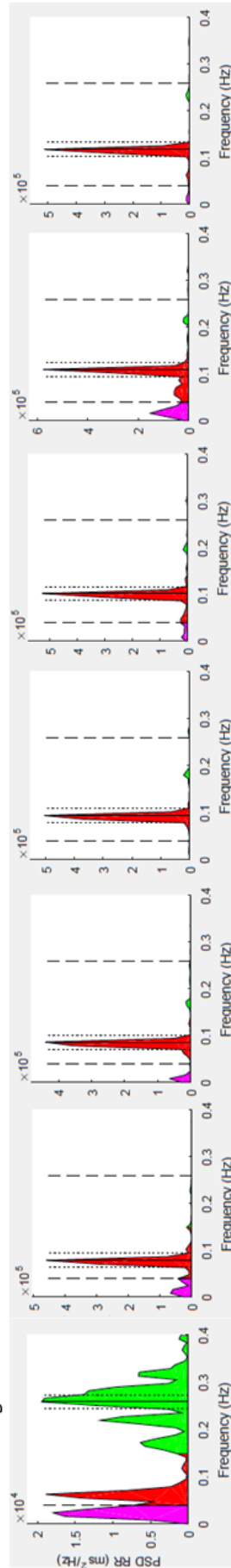


Figure 40 : Evolution des indicateurs de la VFC selon la position (AL : allongée ; AS : assise) et la fréquence respiratoire (RS : respiration spontanée ; FR imposées comprises entre 7 et 4.5 cycles/min). Moyennes $\pm$ erreurs standard.

Tableau 13 : Effets de la position et de la fréquence respiratoire sur les indicateurs de la VFC.

	Position allongée							Position assise							F	p	
	RS	7	6.5	6	5.5	5	4.5	RS	7	6.5	6	5.5	5	4.5			
RR	Position															40,4	<0,001*
	FR	954.7 ±35.9	1024.5 ±37.5	1025.8 ±32.5	1018.5 ±36.2	1028.8 ±35.8	1039.4 ±34.0	1025.2 ±35.3	917.0 ±36.7	920.3 ±37.1	917.4 ±35.0	923.2 ±35.3	912.3 ±35.6	920.0 ±35.1		13,9	<0,001*
	Interaction															0,6	0,75
Ln(Ptot)	Position															4,7	0,04*
	FR	8.06 ±0.19	8.84 ±0.16	8.94 ±0.16	9.05 ± 0.13	8.97 ±0.13	9.00 ±0.13	8.87 ±0.15	9.04 ± 0.15	9.15 ±0.14	9.36 ±0.14	9.48 ±0.13	9.40 ± 0.15	9.37 ±0.13		26,8	<0,001*
	Interaction															5,6	<0,001*
Ln(TBF)	Position															0,3	0,57
	FR	6.14 ± 0.22	6.22 ± 0.19	6.13 ± 0.29	6.12 ± 0.18	5.81 ± 0.21	6.10 ± 0.20	5.94 ± 0.20	6.22 ± 0.19	6.15 ± 0.18	6.25 ± 0.17	6.23 ± 0.23	6.36 ± 0.26	5.92 ± 0.29		0,7	0,66
	Interaction															0,6	0,73
Ln(BF)	Position															8,6	0,008*
	FR	7.05 ± 0.29	8.59 ± 0.16	8.67 ± 0.16	8.76 ± 0.14	8.74 ± 0.13	8.73 ± 0.13	8.64 ± 0.15	8.86 ± 0.16	8.98 ± 0.15	9.19 ± 0.14	9.30 ± 0.13	9.21 ± 0.16	9.24 ± 0.14		41,2	<0,001*
	Interaction															2,7	0,02*
Ln(HF)	Position															0,8	0,38
	FR	6.49 ± 0.26	6.36 ± 0.26	6.33 ± 0.24	6.70 ± 0.21	6.59 ± 0.20	6.79 ± 0.23	6.38 ± 0.23	6.01 ± 0.26	6.15 ± 0.24	6.52 ± 0.26	6.82 ± 0.23	6.57 ± 0.27	6.08 ± 0.21		3,4	0,004*
	Interaction															1,2	0,30
Ratio CC	Position															11,8	0,003*
	FR	0.12 ± 0.13	0.53 ± 0.15	0.52 ± 0.22	0.52 ± 0.22	0.57 ± 0.20	0.51 ± 0.20	0.51 ± 0.22	0.58 ± 0.19	0.64 ± 0.16	0.62 ± 0.16	0.62 ± 0.19	0.62 ± 0.19	0.66 ± 0.18		60,7	<0,001*
	Interaction															0,9	0,50
Moyennes ± erreurs standard. Analyses des données selon une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps et position).																	

Position allongée



Position assise

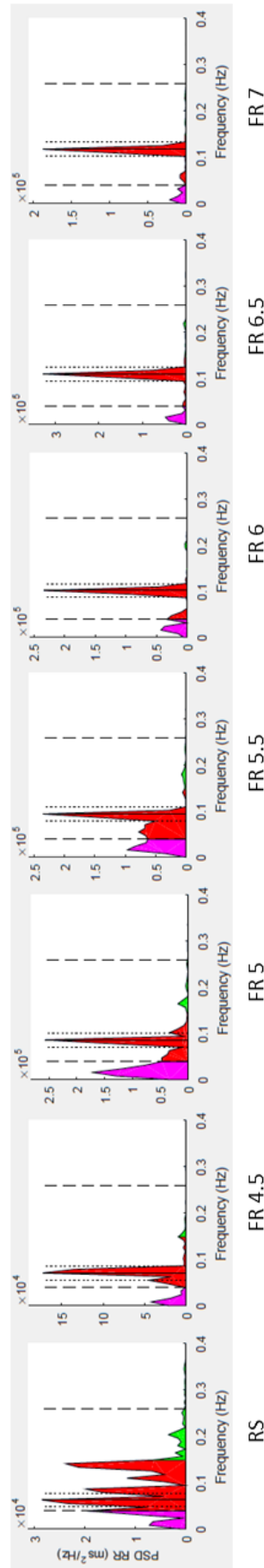


Figure 41 : Spectres de fréquences obtenu chez un sujet en position allongée et assise en Respiration Spontanée (RS) et pour les Fréquences Respiratoires (FR) contrôlées entre 4.5 et 7 cycles/min. La densité spectrale (PSD) est exprimée en ms^2/Hz .

6.4 DISCUSSION

Respiration spontanée versus respiration contrôlée inférieure à 0.15 Hz

Par rapport à la RS, le ralentissement de la FR en-dessous de 0.15 Hz induit une augmentation significative de l'intervalle RR et de la puissance totale du signal de la VFC qui reflètent respectivement une diminution de la fréquence cardiaque moyenne et une augmentation de la VFC sur la période d'enregistrement. L'augmentation de la puissance totale semble s'expliquer par l'augmentation significative des BF, puisque les HF et les TBF n'augmentent pas lorsque la respiration ralentit. Ces résultats sont consistants avec la littérature qui a déjà montré qu'une FR proche de 6 cycles/min induit une augmentation de la puissance totale et en particulier dans les BF avec la présence d'un pic fréquentiel proche de 0.1 Hz (Sin, Galletly, and Tzeng 2010b). De plus, un niveau faible de VFC est associé à un niveau élevé de stress et un déséquilibre de la balance sympatho-vagale avec une réduction du tonus parasympathique et une activation sympathique (Chalmers et al. 2014). L'augmentation concomitante de l'intervalle RR et de la puissance totale suggère que l'augmentation des BF reflète nécessairement, pour une large part, l'augmentation de l'activité vagale liée à l'ASR.

L'augmentation significative du ratio de cohérence lorsque la FR ralentit en dessous de 0.15 Hz nous montre la présence d'un pic fréquentiel dans les BF, et ce pour toutes les FR contrôlées et dans les deux positions. L'analyse des données individuelles de chaque sujet montre globalement un ratio de cohérence élevé pour toutes les FR contrôlées par rapport à la RS, avec des HF faibles et une augmentation des BF dans les deux positions. L'analyse des spectres de fréquences pour chaque sujet confirme la présence d'un pic en BF pour toutes les FR contrôlées et dans les deux positions. Nos observations sont contradictoires avec les résultats obtenus par Vaschillo en 2006 qui met en évidence une FR unique pour laquelle on observe l'apparition d'un pic en BF lorsque la respiration se synchronise en phase à 0° avec la VFC (Vaschillo et al. 2006). Alors que Vaschillo défend l'existence d'une FR de résonance propre à chacun, correspondant aux propriétés du baroréflexe qui dépendent elles-mêmes du volume sanguin et de la taille du réseau vasculaire (deBoer et al. 1987), nos résultats semblent plutôt montrer un décalage du pic en BF en fonction de la FR. Ces observations pourraient révéler des capacités d'adaptation du système cardiovasculaire à osciller en synchronisation avec l'ASR, synchronisation caractérisée par un pic fréquentiel en BF, sur une bande de fréquences plus large comprise ici entre 0.075 et 0.117 Hz (correspondant à une FR de 4.5 à 7 cycles/min). L'interdépendance entre les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, médiée en particulier par un couplage cardio-ventilatoire central, pourrait expliquer la capacité d'adaptation de l'un par rapport à l'autre et réciproquement (Tzeng, Larsen, and Galletly 2003b).

Position assise versus position debout

L'intervalle RR est significativement plus élevé en position allongée qu'en position assise, ce qui reflète la prédominance de l'activité parasympathique comme cela a déjà été montré dans la littérature (Pomeranz et al. 1985). L'absence de pic fréquentiel en HF en position allongée pour toutes les FR contrôlées, alors même que l'intervalle RR augmente, suggère que l'augmentation du tonus vagal s'exprime non pas dans les HF mais dans les BF. En position assise, la puissance totale et en particulier les BF sont plus importantes qu'en position allongée, reflétant l'activation du baroréflexe médiée par le SNS dans la régulation de la pression artérielle (Elghozi and Julien 2007). Cette activation sympathique se surajouterait à l'activité parasympathique exprimée dans ce cas dans les BF, ce qui expliquerait que les BF et la puissance totale soient plus élevées en position assise qu'allongée.

Au regard des effets connus de la position sur le spectre fréquentiel de la VFC (Elghozi and Julien 2007), nous nous attendions à observer une diminution des HF en position assise par rapport à la position allongée en RS, mais aussi en position allongée entre la RS et les FR contrôlées, ce qui n'apparaît pas dans nos résultats. L'analyse des données individuelles montrent qu'en RS certains sujets présentaient parfois des taux de BF élevés en position allongée et/ou des taux de HF élevés en position assise, ce qui est en opposition avec des résultats déjà obtenus dans des conditions similaires (Pomeranz et al. 1985). Puisque nous avons vérifié que les FR réelles adoptées par chaque sujet en RS étaient toutes supérieures à 0.15 Hz, le taux élevé de BF en RS chez ces sujets ne devrait donc pas être la conséquence d'une respiration spontanément plus lente (dans les BF). Par contre, ces BF pourraient refléter la présence d'un état de stress chez certains sujets, peut-être lié à la mise en place du protocole, d'autant que la RS était la première condition d'acquisition. Concernant le taux élevé de HF en position assise, ceci pourrait refléter une respiration régulière dans la région des HF, ce qui a déjà été rapporté par des études s'intéressant aux effets d'une respiration contrôlée dans les HF induisant une augmentation des HF de la VFC (De Souza et al. 2018; Patwardhan et al. 1995).

Limites et perspectives

Dans notre étude, nous ne pouvons pas distinguer les effets liés au contrôle volontaire de la respiration des effets liés au ralentissement de la FR dans les BF. En effet, les conditions de comparaison entre la RS et les FR contrôlées n'étaient pas homogènes et il pourrait être intéressant de comparer des FR contrôlées en BF avec des FR contrôlées en HF pour isoler les effets liés à la fréquence respiratoire dans des conditions de contrôle volontaire de la respiration. Alors que certains auteurs montrent que les effets du contrôle de la respiration sur la VFC sont négligeables (Hirsch and Bishop 1981), d'autres défendent l'idée que le contrôle volontaire de la respiration induit une tâche mentale ayant pour conséquence une activation sympathique (Larsen et al. 2010). Dans notre étude pourtant,

l'augmentation de l'intervalle RR laisse penser que s'il y a eu une activation sympathique, celle-ci est négligeable par rapport à l'augmentation du tonus vagal.

Compte-tenu des limites de cette étude, il serait intéressant de reproduire cette étude avec des fréquences respiratoires spontanément proches de 0.1 Hz comme cela a déjà été fait en HF pour des FR proches de 0.30 Hz (Stark et al. 2000). A notre connaissance, aucune expérimentation n'a permis de comparer des spectres de fréquences de la VFC entre une RS en HF et une RS en BF sans être guidée, comportant dans ce cas une plus grande variabilité physiologique. De cette façon, nous pourrions observer les effets d'une respiration lente sans avoir recours à un contrôle volontaire de la respiration et entraîner une activation sympathique (Larsen et al. 2010). La difficulté resterait d'induire un ralentissement spontané de la FR sans pour autant induire une tâche mentale et donc une activation possible du SNS. D'autres facteurs connus pour influencer la VFC n'ont pas été contrôlés dans notre étude et pourraient influencer nos résultats, en particulier le volume courant (Hirsch and Bishop 1981) et le ratio inspiration/expiration (Strauss-Blasche et al. 2000). Etant donné les effets de l'activité physique sur le système cardiovasculaire (par exemple l'augmentation du volume sanguin et de la réactivité baroréflexe) et sur la VFC (augmentation de la VFC et du tonus vagal), l'évaluation du niveau d'activité physique devrait être envisagée.

6.5 CONCLUSION

Nous avons cherché à montrer de façon expérimentale qu'une respiration lente et régulière à l'origine d'un état de CC produit une augmentation du tonus vagal comme cela est suggéré dans la littérature (Gevirtz 2013; McCraty and Childre 2010). Nos résultats indiquent qu'une FR inférieure à 0.15 Hz induit une augmentation significative de l'intervalle RR, quelle que soit la position ; ainsi qu'une augmentation significative de la VFC caractérisée par une augmentation de la puissance totale et des BF, quelle que soit la position. L'absence de pic fréquentiel dans les HF en position allongée et la présence d'un pic marqué dans les BF, suggèrent que la prédominance parasympathique dans cette position s'exprime non pas dans les HF mais dans les BF.

L'analyse des spectres de fréquence de chaque sujet révèle la présence d'un pic fréquentiel en BF pour toutes les FR inférieures à 0.15 Hz. Ce pic semble par ailleurs synchrone avec la FR, révélant probablement les effets de l'ASR sur le spectre de fréquence de la VFC. Ce résultat étant inconsistent avec la littérature au sujet d'une fréquence respiratoire de résonnance unique, des expérimentations plus précises devraient être conduites dans l'étude du couplage cardio-ventilatoire. D'autre part, l'analyse des effets du volume courant et du ratio inspiration/expiration dans différentes conditions expérimentales de fréquences respiratoires, de position et de tâches mentales pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes liés à l'ASR sur la VFC.

ETUDE 4 : Etude qualitative du protocole APACCHE et de l'évolution de la santé perçue par les patients.

L'étude qualitative a été menée en collaboration avec Estelle Laboureur, Docteure en Sciences humaines et sociales (socio-anthropologie).

Valorisation scientifique

Cette étude a donné lieu à 1 présentation par poster lors d'un congrès international :

Poster

Laboureur E, **Fournié C**, Augustini M, Dalleau G, Cabrera Q, Verkindt C. Évaluation qualitative des bénéfices d'un protocole d'interventions non médicamenteuses combinant Cohérence cardiaque et Activité Physique Adaptée dans l'optimisation d'un retour à la vie active de patients en rémission d'une hémopathie maligne. *ICEPS Conference*, Toulouse, mars 2020. (ANNEXE 9, p.291)

7.1 INTRODUCTION

Reconstruction post-cancer : approche sociologique

Le cancer est une maladie chronique et progressive qui s'inscrit dans la durée, dont l'expérience vécue par le patient implique de profondes adaptations et modifications de la vie quotidienne (Ménoret et al. 2010), toutes ancrées dans le cercle social et en particulier familial du malade (Sales 1992). La complexité du parcours de soins, du diagnostic en passant par les différentes phases de traitements jusqu'au contrôle des résultats, investit le patient et son entourage pendant plusieurs années. Le cancer et ses traitements impliquent en effet de nombreuses répercussions de nature physiques qui impactent directement l'accomplissement de tâches de la vie quotidienne ; psychologiques et émotionnelles, en partie liées à la brutalité du diagnostic et aux craintes relatives à la survie ; et enfin sociales, induites par l'arrêt du travail, la perte de revenus totale ou partielle, l'interruption de certaines relations sociales à cause du temps consacré aux soins et de la très grande fatigue générée par les traitements (Bottomley 2002; Mosher et al. 2009). Ces répercussions sur la qualité de vie, même si elles s'améliorent progressivement, persistent durablement des mois voire des années après la fin des traitements (Wu and Harden 2015).

Du fait des multiples changements et adaptations qu'elle suppose, l'expérience du cancer pourrait s'apparenter aux cinq étapes du deuil développées dans le modèle de Kubler Ross et Kessler (1969) qui, bien que simplificatrices, permettent de jalonner schématiquement ce processus. Même si ces étapes ne sont pas toutes vécues et pas toujours dans le même ordre, la plupart des patients atteints de cancer peuvent avoir besoin de faire le deuil d'une vie avant-cancer pour une vie après-cancer, nécessairement différente (Weisman 1984). Et ce peut-être plus encore en hématologie où certaines formes de cancer peuvent être particulièrement brutales et agressives. Les transformations qui s'opèrent entre une vie avant et après cancer peuvent être considérées à l'image d'un rite de passage où l'individu oscille entre deux identités, impliquant une séparation avec son identité précédente et l'adaptation à une nouvelle identité (Tremblay 2005). A ce sujet, certains auteurs nous alertent sur l'absence d'études portant sur le degré de détresse ou sur l'adaptation psychosociale des personnes atteintes de cancer au cours de la maladie et de leur reconstruction (Bourgeois-Guérin 2013). Dans ce contexte, la perspective du patient devrait être prise en compte dès lors qu'il s'agit d'évaluer les résultats des interventions de santé (Le Corroller-Soriano, Malavolti, and Mermilliod 2008).

Intérêts des méthodes mixtes en recherche clinique

Il est maintenant reconnu que la façon dont les patients perçoivent leur état de santé est déterminant dans leur positionnement vis-à-vis du système de soins, leur observance aux traitements, et l'impact que ceux-ci auront sur leur état de santé (Leplège and Debout 2007). Les pratiques médicales ont ainsi,

depuis les années 1990, intégré l'évaluation de la qualité de vie et de l'état de santé perçu par les patients eux-mêmes. En recherche clinique, la méthode utilisée pour quantifier l'impact d'une maladie ou d'un traitement sur la qualité de vie des patients repose sur des outils psychométriques, dont la sensibilité et la fiabilité ont été testées et validées en population générale ou dans une population spécifique telle que les patients atteints de cancer.

L'évaluation par questionnaire d'un concept aussi relatif et subjectif que la qualité de vie ne permet pas d'intégrer la diversité des valeurs attribuées par les sujets aux tâches suggérées par les questions, ce qui est d'autant plus marqué dans le cas où il existe des spécificités culturelles (Leplège et al. 2006). Les mêmes questions ne devraient donc pas être posées à tous les sujets, mais devraient tenir compte de leur système de représentation lié au travail, à la vie quotidienne et au rôle dans la société. De plus, des ajustements inévitables induits par la durée de la maladie conduisent certaines personnes à estimer leur qualité de vie satisfaisante, alors même que leurs capacités physiques sont très sévèrement limitées (Le Corroller-Soriano et al. 2008). Par conséquent, certains auteurs suggèrent de définir la qualité de vie par rapport à un certain nombre de besoins élémentaires, ces derniers devant alors être exprimés par les patients eux-mêmes (Picavet 1999).

Dans le cadre de l'évaluation des preuves d'efficacité des Interventions Non-Médicamenteuses (INM), alors que la recherche quantitative nous informe sur le « est-ce que ça marche ? », la recherche qualitative nous renseigne davantage sur le « comment » et le « pourquoi », en passant par l'expérience des bénéficiaires. Les méthodes de recherche qualitatives visent en effet non seulement à décrire, mais aussi à obtenir des explications plus significatives sur un phénomène (Kohn and Christiaens 2014). Le recours à ces méthodes dans l'évaluation des INM permet de considérer toute la dimension humaine et sociale de ces pratiques de santé dont les modalités réellement efficaces restent encore à définir (Oude Engberink et al. 2018).

Qu'il s'agisse de la méthode quantitative ou qualitative, le chercheur doit considérer ces données dans leur contexte en y intégrant les limites inhérentes à l'interprétation des résultats. Ces deux approches, loin d'être parfaites puisque toutes deux basées sur un système de représentations approximatifs du réel, sont complémentaires (Le Corroller-Soriano et al. 2008). En outre, de nouvelles approches prônent le recours à un pluralisme méthodologique qui permettraient de limiter les biais propres à chaque méthode et d'avoir une vision plus globale et plus complète de l'effet observé (Villeval et al. 2016).

Etude APACCHE : contexte opérationnel

L'essai contrôlé randomisé APACCHE a pour objectif d'évaluer la supériorité d'une intervention combinant Activité Physique Adaptée (APA) et Cohérence Cardiaque (CC) par rapport à un programme

APA seul, sur la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif de patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne (Voir étude 2, p.125). Le programme d'intervention proposé aux patients inclus dans le protocole APACCHE a pour objectif de redonner de l'autonomie aux personnes en rémission d'une hémopathie maligne, pour qui la dégradation de l'état physique est marquée et l'impact psychologique important. L'objectif de l'APA est surtout le reconditionnement physique, la diminution de la fatigue générale et physique et l'amélioration des composantes physiques de la qualité de vie, comme cela a déjà été montré dans la littérature (Bergenthal et al. 2014; Wiskemann 2013) ; tandis que l'entraînement à la CC a pour objectif l'amélioration de l'état psycho-émotionnel et une réduction des symptômes anxiodépressifs, comme le suggèrent d'autres travaux (Gevirtz 2013; Goessl et al. 2017; Wheat and Larkin 2010).

Le programme APACCHE repose donc sur une complémentarité entre les deux interventions ; dès lors nous pouvons supposer qu'un tel programme aura des répercussions sur l'ensemble des facettes de la vie quotidienne relatives aux transformations vécues, à l'image de soi, aux pertes fonctionnelles de l'autonomie, à l'incertitude entourant le corps et aux peurs relatives au déconditionnement physique. L'étude de la complémentarité entre ces deux interventions, l'adéquation entre les interventions et les besoins, ainsi que les améliorations perçues par les patients eux-mêmes ne sont pas directement évaluées dans le cadre du protocole. Une étude complémentaire a donc été suggérée pour prévoir une évaluation qualitative des interventions APACCHE. L'approche qualitative permet de cerner le parcours individuel des personnes rencontrées et ainsi de prendre en compte les différentes dimensions de l'expérience du cancer et de la contribution du protocole APACCHE dans la vie après cancer.

Questions de recherche

L'analyse de ces différents éléments théoriques en regard des résultats des questionnaires du protocole APACCHE (Voir étude 2, p.125), nous permet d'une part de reconsidérer pleinement les besoins globaux de la personne atteinte et de ses proches dans le processus de maladie et le parcours de soin, mais aussi d'interroger et de situer la place du protocole APACCHE dans la phase de reconstruction après les traitements d'une hémopathie maligne. Un suivi post-traitement semble essentiel dans la prise en charge des symptômes persistants, avec l'enjeu de passer d'un épisode médical à une prise en charge globale qui intègre le point de vue des patients et la perception qu'ils ont de l'impact du processus de soins sur leur vie quotidienne. Le passage entre la fin des traitements parfois très intensifs et les soins à assurer à la sortie de l'hôpital doit se faire sans rupture. Dans le cas du protocole APACCHE, nous souhaitons évaluer la pertinence des interventions proposées et leur complémentarité, mais aussi la manière dont elles sont dispensées qui pourrait expliquer une amélioration de la qualité de vie perçue par les patients qui ont participé au protocole. Autrement dit, nous souhaitons mieux comprendre en quoi le protocole APACCHE permet de répondre à un besoin

identifié des patients en post-traitement d'un cancer dans l'optimisation d'un retour à une vie active et autonome.

Notre objectif principal est de décrire et analyser les différents niveaux de construction de l'expérience du cancer, en insistant sur les relations qui se tissent entre le discours, le savoir et l'expérience au cours de la maladie et de la rémission. Pour cela, l'entretien semi-directif devait pouvoir identifier les besoins et attentes des patients vis-à-vis du programme de réhabilitation, afin de comprendre en quoi le programme tel qu'il est construit permet d'y répondre. Les patients ont été amenés à décrire les changements perçus dans leur quotidien et les transferts qu'ils ont pu réaliser de la pratique de l'APA et de la CC dans leurs habitudes de vie. L'appropriation des apprentissages au cours des interventions a été approfondie pour mettre en évidence les leviers que le protocole a permis d'actionner pour entraîner des changements positifs dans le quotidien de chaque patient. Les freins et déceptions ont également été détaillés pour identifier les pistes d'amélioration possible d'un programme de réhabilitation.

Les entretiens semi-directifs comprenaient d'une part la reconstitution de l'itinéraire de la personne depuis le début de la maladie avec des éléments biographiques précédant le diagnostic pour contextualiser les éléments de discours ; et d'autre part l'expérience du programme et les liens directs avec l'APA et la CC.

Cette étude qualitative est ainsi centrée sur deux questions de recherche principales :

- **Quelle est la valeur ajoutée de la CC à un programme APA chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne dans leur vie après-cancer ?**
- **Quels sont les déterminants du protocole APACCHE qui participent à l'efficacité des interventions sur l'amélioration perçue de la qualité de vie ?**

7.2 MATERIELS ET METHODE

7.2.1 Population d'étude et critères d'échantillonnage

Les patients intégrés dans cette étude qualitative étaient tous inclus dans le protocole APACCHE respectivement aux critères d'inclusion et d'exclusion prévus par le protocole (Voir étude 2, p.125). Nos critères d'échantillonnage étaient les suivants : le groupe d'intervention (nombre équivalent de patients du groupe APACC et du groupe APA) et l'âge (de 40 à 70 ans).

7.2.2 Méthodologie d'enquête

Nous avons choisi une approche socio-anthropologique basée sur des entretiens semi-directifs pour mener cette étude. L'entretien sociologique comme instrument d'enquête permet de faire apparaître la cohérence d'attitudes et de conduites sociales en inscrivant celles-ci dans une trajectoire à la fois personnelle et collective (Beaud 1996). La conduite d'entretiens permet d'obtenir des données objectives, à mettre en relation avec les points de vue subjectifs des personnes enquêtées, et des récits de pratiques permettant une interprétation scientifique. Cette démarche s'accompagne du recueil d'informations pertinentes sur les principales caractéristiques sociales et culturelles des personnes rencontrées. Le fait d'accumuler tout au long des entretiens des indicateurs sociaux objectifs et de les relier à des indices subjectifs, permet à l'enquêteur d'effectuer des rapprochements sociologiques pour la construction de futurs résultats et tester la probabilité de réponses aux hypothèses.

Les entretiens ont été menés par une sociologue spécialisée en anthropologie qui ne connaissait pas les patients, afin de garantir une position d'extranéité du chercheur. Les entretiens ont été enregistrés avec l'accord des patients.

Trois conditions sont essentielles pour parfaire le déroulement des entretiens ethnographiques (Beaud 1996) : le choix des enquêtés, la négociation du lieu et de la durée de l'entretien, et le ressort de la parole de l'enquêté :

Le choix des enquêtés

Les personnes ont intégré l'étude lors du suivi post-interventionnel trois mois après la fin des interventions (T4). Ce stade de l'étude permettait une prise de recul suffisante vis-à-vis du parcours dans la maladie et de la participation au protocole APACCHE. L'entretien s'intégrait ainsi dans une continuité du protocole et à un moment d'évaluation globale.

La négociation du lieu et de la durée de l'entretien

Les entretiens se sont déroulés dans une salle du service d'hématologie, un « patio » connu des patients et apprécié pour sa luminosité. Ce lieu était facilitant et rassurant puisqu'il est intégré à l'espace connu des personnes enquêtées et qu'il permet l'intégration de l'enquêtrice au rythme du service et à son environnement. Il était proposé une durée d'entretien d'environ une heure, avec possibilité d'ajuster aux besoins de la personne enquêtée.

Le ressort de la parole de l'enquêté

L'entretien est une situation inédite de la vie sociale, une rencontre longue, unique et enregistrée. L'enregistrement de l'échange se fait grâce à l'utilisation d'un dictaphone. L'enquêtrice, par sa position d'extranéité, permet à la personne enquêtée de déposer un témoignage et d'être un moteur de la parole de son interlocuteur.

7.2.3 Matériels

Guide d'entretien

La personne était d'abord amenée à raconter son parcours à travers la maladie, son intégration sur le programme APACCHE ainsi que sa participation aux séances, mais aussi « l'après programme ». De cette façon nous avons pu recueillir des informations sur les bénéfices ressentis, les changements de comportements et les principaux éléments biographiques du vécu de la maladie. Un guide d'entretien a été réalisé en amont pour servir de trame durant la conversation et éviter l'oubli d'une thématique à évaluer. Le guide d'entretien est fourni en ANNEXE 14 (p.307).

Grille d'analyse

La retranscription intégrale des entretiens est le premier objet d'un véritable travail interprétatif, la qualité de la retranscription est essentielle pour l'analyse détaillée d'un entretien. Dans cette retranscription, l'attention aux mots, aux silences, aux non-dits, aux émotions ont fait partie de l'interprétation. C'est la condition nécessaire pour analyser le fond et la dynamique de l'échange.

Une grille d'analyse a été construite pour l'interprétation des entretiens. Celle-ci est associée à des fichiers textes descriptifs de la trajectoire biographique de chaque personne enquêtée et des principaux éléments sociologiques relevés. Une analyse diachronique a l'avantage de revenir sur l'expérience dans le temps vécue par l'enquêté, sur des apports contextuels, historiques et biographiques explicatifs d'éléments observés aujourd'hui. En complément, une analyse synchronique revient sur les thématiques transversales de l'entretien, sur les effets de protocole expliqués au moment de l'enquête. Relier l'analyse diachronique avec l'analyse synchronique permet ainsi d'aborder à la fois les causes et les effets. La grille d'analyse est fournie en ANNEXE 15 (p.309).

7.2.4 Présentation des répondants

Au total, 12 patients ont été inclus. Notre échantillon d'étude comprenait 9 (75%) hommes et 3 (25%) femmes, tous âgés entre 43 et 70 ans pour une moyenne de 57.42 ± 9.6 (Tableau 14).

Tous les patients ont été inclus dans les 6 mois après la fin de leurs traitements comme prévus par les critères d'inclusion au protocole APACCHE. La durée de la maladie et des traitements était variable d'un sujet à l'autre avec des dates de diagnostic allant de janvier 2015 à avril 2018 et tous ont été inclus dans le protocole au cours de l'année 2018.

Cinq (42%) patients n'étaient pas greffés et 7 (58%) avaient été traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques (1 allogreffe et 6 autogreffes) ; 4 (33%) étaient atteints d'une leucémie, 4 (33%) d'un lymphome et 4 (33%) d'un myélome.

Au moment des entretiens, 7 (58%) patients étaient mariés, 4 (33%) vivaient seuls et 1 (8%) s'était remise avec son conjoint après une séparation survenue pendant la maladie.

Quatre (33%) patients étaient retraités et 8 (67%) patients ont interrompu tout ou partie de leur activité professionnelle pendant la maladie. Parmi eux, 4 (50%) ont repris leur activité professionnelle : une femme responsable d'une exploitation agricole avait dû maintenir une partie de ses activités, essentiellement administratives, tout au long de la maladie et a repris progressivement ses fonctions ; un homme a repris son activité professionnelle à temps partiel au cours du protocole APACCHE (entre T2 et T3) et trois hommes ont repris leur travail à temps plein après la fin des interventions (entre T3 et T4). Quatre (50%) patients sont toujours en arrêt maladie après la fin du protocole dont 2 patients pour lesquelles la maladie a été reconnue maladie professionnelle et ne reprendront jamais leur activité sauf en cas de reconversion.

Parmi eux, 5 (42%) étaient dans le groupe bénéficiant de l'APA seule et 7 (58%) étaient dans le groupe bénéficiant de l'intervention combinant APA et CC. Le taux d'adhésion aux séances APA variait de 46% (11 séances sur les 24 prévues) à 100% pour une participation moyenne de 18.75 ± 4.1 séances. Le taux d'adhésion aux séances de CC supervisées variait de 80% à 100% pour une participation moyenne de 9.57 ± 0.8 séances.

7.2.5 Déroulement des entretiens

Tous les entretiens se sont déroulés selon les conditions définies au préalable dans la méthode et ont tous été enregistrés et retranscrits dans leur intégralité. Les entretiens ont été réalisés entre septembre 2018 et avril 2019, ils ont duré en moyenne entre 1h et 1h30. Un entretien (M.25) a été

réalisé en présence de la femme d'un patient. Le déroulement des entretiens reposait sur une dynamique conversationnelle entre le chercheur et l'enquêté. Chaque entretien était contextualisé, c'est-à-dire que des observations étaient décrites dans un carnet de bord précisant tous les éléments qui informent sur la situation, le rapport enquêteur/enquêté, les liens avec les caractéristiques objectives des enquêtés, leur posture et le non-verbal. La retranscription intégrale des entretiens en respectant le langage employé et la posture permet une analyse plus complète des points de vue des participants, d'autant que l'enquête s'est déroulée à la Réunion, où les appartenances culturelles et la langue créole peuvent générer des singularités.

L'entretien semi-directif a l'avantage d'être conduit à partir d'un guide suffisamment large pour permettre l'enchaînement à une autre idée ou l'association des idées. Tout l'enjeu dans la conduite d'entretien a été d'obtenir des données, des anecdotes et des récits de pratiques. Ainsi, la méthode qualitative est le meilleur moyen d'entrer dans l'expérience, l'épreuve, la pénibilité vécue et le cheminement parcouru. C'est aussi un outil privilégié pour resituer la personne dans son propre parcours et limiter les témoignages à portée générale. L'entretien doit aussi être analysé pour lui-même, comme une relation sociale. Un des avantages est la position temporaire d'extranéité de l'enquêteur qui est un véritable moteur pour la libération de la parole de l'enquêté :

« L'Hôpital il connaît pas ça ce que je viens de dire ! Moi je n'ai jamais parlé de ça à l'hôpital. Mes problèmes c'est mes problèmes » (Mme 12)

« Le fait de tout vider là (rires) On va bien dormir ce soir ! (...) Je trouve que c'est bien qu'il y ait quelqu'un qui prenne le temps de discuter comme vous. J'espère que vous le faites avec tout le monde » (Mme 12)

Tableau 14 : Caractéristiques des sujets inclus dans l' étude qualitative.

Sujets	Sexe	Age	Profession	Statut marital	Type de cancer	Date de diagnostic	Greffe	Date d'inclusion	Intervention	Séances APA	Séances CC
06	H	52	Mécanicien (Arrêt maladie)	Marié	Leucémie Aigüe Lymphoïde	01/2015	Non-greffé	04/2018	APA	24	-
07	F	58	Agricultrice (n'a jamais vraiment arrêté)	Mariée	Myélome	07/2017	Autogreffe 09/2017	04/2018	APACC	17	9
10	H	70	Retraité (expert-comptable)	Marié	Myélome	07/2017	Autogreffe 12/2017	05/2018	APACC	23	10
11	H	69	Retraité	Marié	Lymphome B Agressif	07/2017	Autogreffe 11/2017	05/2018	APA	20	-
12	F	43	Espaces verts (arrêt maladie)	Séparée puis retour en couple	Myélome	09/2017	Autogreffe 02/2018	06/2018	APACC	13	8
15	H	53	Maintenance d'ascenseur (reprise entre T2 et T3)	Séparé	Leucémie à tricholeucocytes	11/2017	Non-greffé	06/2018	APA	19	-
17	H	70	Retraité (ambulancier)	Marié	Lymphome B agressif	02/2017	Autogreffe 06/2018	07/2018	APACC	23	10
18	H	59	Agent d'entretien (reprise entre T3 et T4)	Séparé	Lymphome B agressif	11/2017	Non-greffé	08/2018	APA	19	-
21	H	52	Pompier (reprise entre T3 et T4)	En couple, vit seul	Lymphome de Hodgkin	12/2017	Non-greffé	09/2018	APACC	15	10
22	F	65	Retraitée (auxiliaire de vie)	Veuve, vit seule	Leucémie Aigüe Myéloïde	04/2015	Allogreffe 05/2018	10/2018	APACC	22	10
23	H	55	Coupeur de cannes (arrêt maladie)	Marié	Leucémie Aigüe Myéloïde	03/2018	Non-greffé	10/2018	APA	11	-
25	H	43	Chauffeur routier (arrêt maladie)	Marié	Myélome	04/2018	Autogreffe 09/2018	10/2018	APACC	19	10

7.3 RESULTATS

7.3.1 Un programme de réhabilitation en réponse aux besoins individuels des patients

APACCHE en réponse aux besoins identifiés par les patients

Les attentes formulées par les patients se réfèrent au constat de « ne plus être comme avant », par rapport à un état de déconditionnement physique, psychologique et émotionnel mêlé à une perte de repères, d'identité et de ressources. Les patients posent d'abord le constat de leur déconditionnement physique et de l'impact que cela a eu directement sur leur quotidien, et de la détresse psychologique et morale alors éprouvée. Cette détresse fait référence en particulier à l'altération des habitudes de vie et à la relation aux autres :

« Je ne pouvais plus rien faire. Quand je voyais que je ne pouvais plus prendre une marmite...Ah non...Alors que moi j'aimais tout ça. Faire la cuisine, faire à manger...Faire le jardin...Moralelement, j'ai pris un coup. Moi, j'étais tellement dynamique, c'était grave de ne plus rien faire » (Mme 12)

Mme 12 témoigne de ce qu'elle ne pouvait plus faire les activités pour lesquelles elle aimait s'investir avant son diagnostic de cancer. Ses attentes découlent donc de ces différents constats et vécus, et nous voyons bien à quel point la récupération physique et la récupération morale sont étroitement liées :

« Mes attentes, c'était reprendre un peu de forces déjà. Être mieux. Moralelement surtout ! Et puis moi, c'était aussi physique d'abord. Physiquement, il fallait que je reprenne un peu de forces parce que c'était fini sinon. Parce que quand ma petite fille me demandait de la porter, je n'y arrivais plus. La soulever, je n'y arrivais plus. Quand vous avez des enfants, tout ça n'est pas facile pour une maman » (Mme 12).

Son témoignage illustre une altération globale physique, psychologique et sociale résumée par cette expression : « c'était fini sinon ». M. 17 déclare de façon similaire qu'avec la maladie « ma vie elle est foutue ». Les attentes des patients sont formulées directement par rapport à leurs conditions de vie avant la maladie et le désir de retrouver les capacités de faire et d'être avec les autres pour retrouver de l'autonomie dans leur quotidien :

« Tout d'un coup, les activités elles tombent à l'eau. On est obligé d'arrêter. On n'a plus de forces. On n'a plus d'espoir non plus (...) A partir de ce moment-là, je me suis dit écoute, je vais faire. Je vais prendre tous les atouts que j'ai en main pour essayer d'avancer et de sortir de...parce que le moral, il n'était pas trop bon au départ, même physiquement ça n'allait pas (...) J'ai dit oui tout de suite parce que je voulais sortir de là par moi-même » (M. 17).

De manière générale, les attentes se situent davantage sur l'APA. Comme les personnes ne connaissent pas la CC, elles entrent dans l'expérience sans réelles attentes :

« La cohérence cardiaque, je ne connaissais pas du tout, donc je n'avais pas d'attente » (M. 21)

Une amélioration de la qualité de vie perçue à différents niveaux

L'analyse des entretiens réalisés a permis de constater que tous les patients ont ressentis des bénéfices associés au programme de réhabilitation APACCHE comprenant de l'APA seule ou combinant APA et CC. Les patients ont exprimé une amélioration de leur qualité de vie perçue à différents niveaux, directement dans leur quotidien et en rapport avec leurs habitudes de vie que nous décrivons ici.

Amélioration du fonctionnement physique

Ils témoignent d'une amélioration évidente de leur fonctionnement physique, avec essentiellement un gain en force et en mobilité ainsi qu'une meilleure tolérance à l'effort, ce qui impacte directement leurs capacités à effectuer des tâches de la vie quotidienne.

« Avant, il ne cuisinait plus, maintenant il cuisine. Il prenait quelque chose, ça tombait. Maintenant, il emmène les enfants à l'école, même à pieds. Il lave la voiture...C'est des trucs bêtes pour moi, mais pour lui c'est beaucoup d'efforts. Faire le ménage, prendre un balai, avant c'est des trucs qu'il ne faisait pas. Maintenant, il arrive à mettre un T-shirt ! » (Femme de M.25)

Ces répercussions vont au-delà de la reprise des habitudes quotidiennes à domicile, elles soutiennent les patients dans une reprise du travail et une réintégration dans la société et dans la vie active :

« J'ai repris le boulot le 21 janvier (...) J'ai un poste adapté. (...) Là, je suis re-rentre dans le cycle de la vie » (M.21)

Les améliorations sont singulières selon la situation de chacun, elles se déclinent en fonction des capacités et par conséquent de la récupération possible. Là où une personne exprime : *« J'oublie que j'ai été malade des fois (...) j'ai rejoint mes habitudes d'antan » (M.17)*, une autre va témoigner des moyens qu'elle met en œuvre pour adapter son quotidien *« Maintenant j'arrive à trouver d'autres moyens pour jouer avec mes enfants. » (M.25)*. Les patients font directement le lien entre les améliorations perçues dans leur quotidien et le programme de réhabilitation APACCHE :

« Sans APA, je ne pense pas que je serais ce que je suis en ce moment ». (M.17)

« Pour moi, ça a tout changé ! Complètement ! Maintenant je sors, j'ai des activités à faire, je fais la marche trois fois par semaine, pendant une heure de temps. Avec D. (EAPA) on a fait ça là-haut, ça m'a remotivé. Et la maladie j'ai mis derrière, j'ai oublié carrément. Je revis. Une deuxième vie » (M.18).

« Même mes enfants, tout ça, eux aussi, mes enfants, ils sont surpris de... (...) Par rapport, les deux ou trois premières semaines, quand ils me voyaient, ils trouvaient que je changeais ! Physiquement ils me voyaient mieux et j'étais toujours en train de bouger avec le sourire. (...) Ils me disaient papa tu as retrouvé la forme, la pêche ! Je disais bah voilà...Ils me disaient bah comment ? Je disais bah c'est grâce au programme euh...que je suis en ce moment (rires). » (M.17)

Amélioration de l'état psychologique et émotionnel

Les patients rapportent des bénéfices perçus sur le plan moral et psychologique. En particulier l'APA qui apporte une expérience corporelle plus évidente et plus facile à mettre en lien avec des bénéfices perçus. Le cadre des séances instaure un climat d'apaisement où les patients retrouvent une forme de joie de vivre et des émotions positives, médiées par la dynamique de groupe :

« Bonne ambiance, on rigolait. On marchait pendant 20 minutes, une demi-heure, c'était super » (Mme 22)

« Quand j'étais avec D. (EAPA), j'étais zen, j'étais relaxé, j'étais bien dans ma peau. Le moral, tous les soucis sont oubliés » (M.06)

L'amélioration de l'état psychologique et émotionnel passe dans certains cas par l'amélioration du sommeil et la réduction d'une forme de fatigue :

« A un moment donné, je dormais plus du tout (...) Après les séances avec D. (EAPA), c'était physique vraiment, quand j'arrivais chez moi, j'étais bien, j'étais plus fatiguée et je dormais mieux » (Mme 12)

L'amélioration de l'état psychologique et émotionnel est souvent perçue par leurs proches :

« Ils m'ont trouvé bien aminci, avant j'étais un peu gros. Ils étaient fiers et ils m'ont trouvé bien dans ma tête » (M.06)

M.25 et sa femme expriment en particulier les bénéfices de la CC pour retrouver une certaine forme d'apaisement :

« M.25 : C'était une sorte de concentration

Sa femme : Tu t'es retrouvé quelque part comme avant...

M.25 : Oui voilà, ça aide à oublier un peu aussi...

Sa femme : Parce que lui, mon mari je veux dire, je l'ai toujours connu zen et tranquille...

M.25 : Ça aide à apaiser ».

Après l'autogreffe, un des patients (M.25) observe des effets secondaires qui se manifestent par des pertes de mémoire et des problèmes de concentration qu'il considère comme très handicapants et qui persistent. Plus loin, au cours de l'entretien, il évoque le fait que le dispositif APACCHE lui a procuré un moyen de travailler ses capacités de mémorisation et de concentration, ce qui a eu des effets globaux sur ses capacités cognitives et sur l'image qu'il a de lui-même. On voit bien que l'expérience corporelle induite par l'APA mais aussi la concentration nécessaire à la CC, stimulent toutes deux les capacités cognitives :

« Avec la cohérence cardiaque, il fallait se concentrer (...) L'APA, ça aide aussi à se concentrer. Ça aide la concentration et la mémoire. Donc psychologiquement aussi ça aide. (...) Au début, je réfléchissais comment lancer le ballon ! Je me demandais comment j'allais réussir à lancer ça » (M.25)

Ouverture sociale

Plusieurs patients ont retrouvé une forme de confiance en soi à travers l'expérience du programme APACCHE qui leur permet de retrouver des activités sociales plus épanouies :

« J'ai compris que c'était bénéfique pour moi. Ça m'a redonné confiance. J'ai repris confiance en moi (...) Après chaque séance, c'était comme si j'avais acquis quelque chose. Je me sentais plus fort, plus confiant ». (M.17)

Il ressort des séances d'APA une convivialité appréciée, un côté humain et une atmosphère donnant envie aux patients de s'investir dans le programme. Les conditions de pratique et le cadre des séances permettent de libérer la parole autour de l'expérience de la maladie :

« On peut pas discuter de tout avec sa famille. Non. Pas tout ce que tu ressens (...) A l'APA, il y avait une bonne entente, tout était bien, et ça permet de voir d'autres personnes justement, de discuter, dire ce qu'on ressent vraiment » (Mme 12)

Pour certains patients au contraire, c'était l'occasion d'oublier l'expérience de la maladie désormais passée et de plaisanter, discuter d'autres sujets :

« À l'APA je rencontrais des gens qui étaient dans le même cursus de la maladie. Je raconte toujours plein de conneries donc je faisais rire. On parlait d'autres choses, parce que dans ce contexte, la maladie devient secondaire. » (M.11)

7.3.2 La place de la cohérence cardiaque dans le programme

La CC, pour les personnes qui ont suivi les séances et qui l'utilisent à domicile, intervient en complément de l'APA. Les patients expriment davantage de bénéfices relatifs au bien-être, à la gestion de la douleur et au sommeil en lien avec les exercices de respiration et l'apaisement immédiat qu'ils procurent. Mobiliser le souffle et l'amplitude de la respiration leur permet d'aller mieux, moralement. Le plus souvent, les attentes et les besoins vis-à-vis de cette intervention ne sont pas formulés explicitement et nous observons des apports de bénéfices non prévus au départ. Ils sont le résultat d'expériences singulières et individuelles de la CC en relation avec le parcours de chaque personne dans sa maladie :

« Mes enfants, ils n'associent pas spécialement les changements au programme, mais ils voient que j'ai d'autres façons de faire. Et moi je sais qu'il y a des choses qui sont liées à la maladie et d'autres qui sont liées au fait que j'ai pu bénéficier de la CC. » (Mme 07)

Une appropriation individuelle et ciblée de la cohérence cardiaque selon les besoins de chacun
Une analyse plus en profondeur des entretiens permet de mettre en évidence les effets de la CC, parfois moins évidents que ceux de l'APA. Un travail d'analyse des verbatims et des champs lexicaux permet de révéler l'utilisation plus prononcée de termes ou expressions liées aux champs lexicaux du stress, de la respiration et du bien-être chez les patients qui ont bénéficié de la CC :

« La cohérence cardiaque là, apprendre à respirer et à se relaxer. Pour moi c'était bien pour le moral, ça faisait beaucoup de bien. Parce qu'il apprend à enlever le stress. J'allais beaucoup mieux » (Mme 12).

La cohérence cardiaque devient un véritable outil de gestion du stress, utilisé spontanément par les patients :

« Moi je n'avais jamais appris à respirer de cette façon (...) On apprend à se détendre, à respirer et à se relaxer. Pour moi c'était bien (...) ça enlève les angoisses, le stress, tout ça, parce qu'au début, quand j'ai appris que j'étais malade, je faisais des crises d'angoisse justement » (Mme 12)

« Quand je fais de la cohérence cardiaque, je ressens du bien-être et puis ça pose. Ça permet de nous poser (...) Avant, en période de stress, j'avais du mal à faire baisser la pression. Aujourd'hui j'arrive mieux à gérer ça. Je pense que c'est un des objectifs de la cohérence cardiaque (...) Si j'ai une période stress, j'ai un moyen de faire sauter la soupape. C'est m'asseoir et respirer tranquillement » (M.21).

Très concrètement dans leur quotidien après le programme APACCHE, des personnes affirment qu'elles ont recours aux outils qu'elles ont appris à utiliser dans le dispositif, souvent en réponse à des besoins précis. Par exemple, Mme 07 est responsable d'une exploitation agricole et gère beaucoup d'activités. Dès qu'elle en éprouve le besoin, elle a recours à la CC de façon systématique. Ce n'est donc pas quelque chose qu'elle pratique de façon programmée, mais plutôt quand elle en ressent le besoin :

« S'il y a trop d'informations qui arrivent, je prends un moment et je me concentre. Ça fait de l'évacuation d'un stress pour moi. Évacuer les choses qui sont négatives, ça me permet d'être plus cohérente avec les décisions que je vais prendre. Je ne me laisse pas bousculer par le flot d'informations à ce moment-là. Avant j'étais dans la précipitation, maintenant je peux prendre plus de recul ». (Mme 07)

M.25 précise que les exercices de CC procurent un apaisement et une meilleure gestion de la douleur et des émotions. Il utilisait le Dodow tous les jours, en choisissant un programme de 10 minutes. Maintenant, il fait de la CC seul, à différents moments de la journée, il s'est donc approprié l'outil et l'adapte de manière autonome à ses besoins :

« [...] je fais le matin quand je me réveille aussi. Et puis des fois si je suis en douleur dans le fauteuil ...des fois c'est...Comment dire ça, c'est instinctif » (M.25)

M.17 nous explique qu'il n'a jamais eu un très bon sommeil du fait de son ancien métier (ambulancier) et du travail de nuit. La qualité du sommeil s'est dégradée pendant la maladie mais s'est nettement améliorée avec la pratique de la CC. Il témoigne qu'il utilise le Dodow tous les soirs tel que prévu dans le programme, la pratique devient automatique et le sommeil vient :

« Moi avant je dormais très très mal, même avant la maladie d'ailleurs (...) [Avec la cohérence cardiaque] on a une position pour s'allonger, pour respirer. Jusqu'à ce que le sommeil vienne. Maintenant, ça s'est bien amélioré » (M.17)

Les patients qui ont bénéficié d'un entraînement à la CC expriment davantage de bénéfices relatifs au bien-être, à la gestion de la douleur et au sommeil en lien avec les exercices de respiration et l'apaisement immédiat qu'ils procurent. On voit bien que chacun s'approprie cette méthode de respiration et l'utilise selon son besoin, après l'avoir pratiquée de façon très régulière et encadrée pendant le protocole. Nous devons préciser que les instructions transmises aux patients allaient dans ce sens : les patients étaient encouragés à suivre rigoureusement le protocole qui comprenait 10 séances supervisées et 20 minutes de pratique quotidienne pour assurer l'acquisition de la méthode et ensuite pouvoir en disposer au besoin.

Complémentarité de la cohérence cardiaque à l'APA

L'appropriation de la pratique de la CC est spontanément associée par les patients à leurs activités physiques, leur permettant de mieux tolérer l'effort. Les patients nous expliquent qu'ils retrouvent une respiration de plus grande amplitude qui les aide dans leurs activités au quotidien. En combinant spontanément le souffle à l'effort, les patients nous montrent qu'ils s'approprient les apprentissages des deux interventions.

M.17 nous explique qu'il réalisait des travaux de jardinage importants et que la CC est devenu un moyen pour « résister » à l'effort :

« [...] Et c'est avec mes coups de pioches, avec la respiration que j'ai apprise (il me montre : il inspire et expire). J'ai pu résister et terminer mon travail qui a duré plusieurs heures. Sans ça on se fatigue et on abandonne avec le soleil qui tape et tout ça. Là, vraiment j'ai dit écoute, au moins, j'ai appris quelque chose qui m'aide beaucoup et qui me sauve hein ! » (M.17)

Mme 22 relie elle aussi sa pratique de la CC à la marche qu'elle fait tous les jours. Comme le patient précédent, elle explique que c'est grâce à la CC qu'elle peut pratiquer une activité physique dans de bonnes conditions :

« Bah ça fait du bien la cohérence cardiaque ! On apprend à respirer ! Parce que quand on marche, on respire, mais on prend pas le temps de respirer comme il faut. C'est pour ça que des fois on est essoufflé. Et là, on respire normalement. On respire mieux. Parce que quand on marche on bloque un peu la respiration et quand on apprend à respirer bien comme il faut, il n'y a pas de problème. » (Mme 22).

Au contraire, M.10 explique que la CC consistait avant en une « *concentration sur la respiration* ». Il n'a pas trouvé que la CC avait des effets nettement remarquables sur son corps par rapport au yoga et à la méditation qu'il pratique depuis 40 ans. Par contre, il convient de la complémentarité de ces interventions, c'est pourquoi il prend régulièrement deux à trois minutes pour faire de la CC lorsqu'il traverse une situation de stress : « *les deux sont bénéfiques* ». D'ailleurs, sa fille lui a offert une montre connectée sur laquelle il a choisi l'application de la CC.

7.3.3 Les déterminants du protocole APACCHE qui favorisent l'adhésion et la modification des comportements de santé

Le programme APACCHE comme transition vers une vie active et autonome

Le programme APACCHE intervient dans les 6 mois post-traitement et a pour objectif d'accompagner progressivement les patients dans une vie après-cancer, à la fois active et autonome. Le cadre de pratique et l'accompagnement réalisé par l'équipe médicale et les enseignants APA ont été particulièrement apprécié et ont amené les patients à reprendre confiance et à progressivement retrouver leurs habitudes, mais aussi de nouvelles activités. Dans cet extrait, les termes de « lien », de « trait d'union » et « de l'autre côté » illustrent bien l'idée d'une transition vers une vie active et autonome :

« ça a permis de faire le lien entre reprendre une vie normale aujourd'hui et la maladie. Ça a été un trait d'union qui m'a remis le pied à l'étrier pour passer de l'autre côté et aujourd'hui reprendre mes activités » (M.07).

Les patients expriment souvent le sentiment d'être suivis, accompagnés, vers un retour à l'autonomie :

« Nous qui faisons du sport, bah pendant un certain laps de temps, on ne peut plus en faire du tout (...) C'est un bon accompagnement pour remettre le pied à l'étrier (...) Le fait d'être accompagné par des gens qui sont compétents dans le domaine de la réinsertion sportive, je trouve ça très bien » (M.21)

L'adéquation du programme APACCHE avec les attentes des patients relève aussi d'une modalité de l'ordre de l'engagement et de l'auto-engagement dans la pratique d'une activité physique. Celle-ci intervient dans un processus d'autonomisation et la capacité d'agir :

« Là j'arrive à faire de la marche (...) Là je fais de la marche tous les jours maintenant. C'est quelque chose que je ne pensais pas refaire ! » (Mme 12).

Les patients se rendent acteurs de leur processus de rémission/guérison, voulant mettre toutes les chances de leur côté pour récupérer au mieux et se fixent de nouveaux objectifs :

« Le programme donne du courage. Le courage de faire des activités, de la marche (...) Avant je restais à regarder la télé. Là ça m'a donné envie de ressortir avec mes amis (...) C'est la première fois que je fais un truc comme ça. » (M.18)

« Aujourd'hui, je ne suis plus dans l'objectif de me dire que je veux être performant (physiquement). Aujourd'hui, l'objectif c'est que je veux mener ma monture très longtemps. Donc pour ça, je fais ce qu'il me semble nécessaire. » (M.21)

Aussi, les apprentissages sont parfois transmis à d'autres membres de la famille et de l'entourage en constatant des problématiques précises auxquelles APA et CC peuvent apporter des réponses adaptées et personnalisées. Les patients deviennent des relais, s'approprient ce qu'ils ont appris dans le cadre d'APACCHE pour le transmettre. Ils deviennent acteur avec un sentiment d'utilité :

« Je l'ai même initiée à mon mari (la CC). Il ne dormait plus du tout et ça l'a aidé. » (Mme 07)

Le rôle des acteurs du protocole et de l'alliance thérapeutique

Le fait que le programme APACCHE soit présenté par les médecins et « approuvé » par l'équipe médicale, légitime les interventions proposées dans le cadre du protocole. Le lien de confiance établi avec l'équipe médicale et en particulier avec les médecins permet de lever une première barrière associée à la crainte de participer à un programme de réhabilitation. Les patients savent que le programme est de fait adapté à leur état de santé puisque c'est le médecin hématologue qui le leur conseille. Plus largement, l'équipe médicale participe à l'adhésion des patients du fait d'un vrai lien de confiance qui est tissé avec chaque patient, au cours du long processus de soins. Les relations médecins-patients ou infirmiers-patients, particulièrement singuliers dans le cas de cancers en hématologie, dépassent le seul sujet médical et technique du protocole :

« C'est pour ça que le prochain, quand je vois un malade qui est malade, je lui dis fonce fonce, vas-y, écoute le médecin ! Écoute le médecin et vas-y, fais confiance au docteur ». (M.18)

On voit ensuite que la même relation de confiance s'installe entre les patients et les enseignants APA (EAPA), ce qui joue un rôle essentiel dans l'adhésion au protocole et l'investissement des patients dans l'activité. Cette source de motivation repose à la fois sur le relationnel entre l'EAPA et le patient, mais aussi sur les progrès et le sentiment d'auto-efficacité :

« En faisant les douze séances, ça m'a beaucoup aidé. Je ne pouvais même plus monter les escaliers, et avec D. (EAPA), bon... On a pris notre temps et à force on a fait des tours de l'hôpital carrément » (M.25).

Les patients trouvent du réconfort dans la compétence des EAPA qui les encadrent, en insistant également sur le relationnel humain, allant de pair avec la confiance placée dans le travail de l'équipe médicale :

« Ici c'est formidable. C'est incroyable. J'avais un coach...Des coaches sportifs. Ils sont vraiment...Chacun son métier c'est vrai. Ils ne sont pas tombés du ciel, ils ont vraiment leur place. Et en commençant aussi. Si je m'en sors aussi, c'est grâce aux docteurs aussi. Le Dr.C, le Dr.M qui sont formidables. Ah oui. » (M.17)

L'individualisation des interventions avec des objectifs personnalisés est apparu pour la plupart des patients comme un levier majeur d'adhésion à la pratique. Quand certains veulent reprendre une activité sportive, d'autres veulent retrouver la capacité de cuisiner ou encore de passer du temps avec leurs enfants. Ce ne sont pas tant les exercices en eux-mêmes qui sont décrits mais l'ambiance, révélant l'importance de la dynamique impulsée par l'enseignant APA au groupe et l'intérêt d'une pratique collective.

Des spécificités liées à la prise en charge en hématologie, et peut-être directement liées à la dynamique de l'équipe médicale du service d'hématologie de Saint-Pierre, laissent penser que l'environnement est favorable et facilitant pour l'adhésion des patients et l'instauration d'un lien de confiance avec les

acteurs du protocole. Ce lien de confiance encourage les patients à accepter de participer, à en comprendre les enjeux pour leur santé, et à aller au bout de leur engagement vis-à-vis d'eux-mêmes et de l'équipe médicale. Ce qu'on appelle alliance thérapeutique, prend ici tout son sens, comme nous l'explique le Dr.C. :

« Généralement, on voit les patients du début à la fin (...) La figuration de l'hématologie est plus compliquée. Du coup, dès qu'il y a un problème, aux urgences, en laboratoire, ou par le médecin, on nous appelle directement...Et souvent les personnes arrivent directement en hospitalisation. »

« On est une toute petite équipe. Les gens restent dans le microcosme du service. Ensuite, ou on a un suivi assez long...Parfois il y a des rechutes, c'est nous qui annonçons les rechutes. Parfois, ils sont guéris et on arrête la surveillance. Ou alors ils peuvent être en hospitalisation brutale, avoir une greffe, on part sur du lourd...Parfois malheureusement ça ne va pas, et il y a plusieurs traitements qu'on propose. Quand ça ne marche pas et qu'on passe dans du palliatif (...) qui c'est qui leur annonce, ça ? C'est nous. »

« Ça m'arrive souvent de voir des patients, de leur annoncer le diagnostic, la rechute et...C'est moi qui signe le certificat de décès. (...) Ils me voient beaucoup plus souvent que, des fois leur propre famille. Bref, ce lien, à sentir est important. » (Dr.C)

Avantages et limites du protocole APACCHE

Nous voyons bien à travers cette analyse que chaque situation est différente et que le programme APACCHE, du fait d'une individualisation des exercices et d'une forme de liberté dans la pratique qu'il suppose, favorise l'appropriation des apprentissages par les patients qui peuvent alors les transférer dans leur quotidien. De cette façon, les patients acquièrent plus d'autonomie et adaptent leur quotidien avec de nouveaux objectifs. Dans certains cas, les bénéfices perçus sont plus relatifs, discutables et à nuancer. Le programme APACCHE dans son ensemble n'est pas toujours adapté au profil de chaque patient. En effet, certains patients considéreraient le programme parfois trop long et parfois trop court :

« Peut-être qu'avec les témoignages, ça va débloquent certaines choses et aller sur plus de douze semaines. Les patients ont besoin de plus de douze semaines » (M.25)

« Je ne l'ai pas pris comme une contrainte au départ, mais à la longue oui, ça devient une contrainte » (Mr 15)

Bien qu'il y ait des contraintes relatives au déplacement jusqu'à l'hôpital, parfois loin du lieu de résidence des patients, certains patients éprouvent le besoin de sortir de chez soi et de se changer les idées :

« C'est une contrainte bénéfique et acceptée en soi. C'est l'apport que ça peut avoir de se forcer à ne pas se laisser aller (...) On ne se sent pas abandonnés en fin de compte, quelque part » (M.15)

« Pour nous, il fallait sortir de la maison. Pour venir ici et changer un petit peu les esprits. » (M.18)

7.4 DISCUSSION

Des bénéfices propres à chacun

Les attentes formulées par les patients se réfèrent directement au constat de « ne plus être comme avant », par rapport à leur déconditionnement physique et l'impact psycho-émotionnel de l'expérience du cancer, associés à une perte de repère, d'identité et de ressources comme cela a déjà été décrit dans la littérature (Ménoret et al. 2010). Nous constatons que les patients trouvaient dans le programme APACCHE qui leur était proposé une réponse évidente à leur déconditionnement physique et leur détresse psychologique et émotionnelle. Ces améliorations perçues par les patients dans le cadre du protocole APACCHE sont consistantes avec les bénéfices déjà connus de l'APA chez des patients atteints de cancer (Mishra et al. 2012). De même, les bénéfices exprimés en lien avec la CC sur l'apaisement émotionnel sont similaires aux résultats habituellement rapportés dans les études qui ont évalué les effets d'une intervention en CC chez des patients atteints de maladies chroniques (Goessl et al. 2017). Ainsi, cette analyse nous montre d'une part que le programme APA et l'intervention en CC sont correctement adaptées aux capacités des patients mais aussi et surtout qu'ils répondent à leurs besoins et attentes.

Grâce à l'appropriation des interventions, nous voyons que les patients font des transferts de ce qu'ils ont appris dans le programme directement dans leur quotidien, ce qui leur permet de retrouver une forme d'autonomie. En conséquence, cette nouvelle autonomie acquise favorise le sentiment d'auto-efficacité qui favorise un mieux-être, perçu par eux-mêmes et leurs proches. Cette dynamique impulsée par le programme APACCHE participe à l'optimisation des ressources et à la réorganisation de ces ressources autour de nouveaux repères. Ces ressources peuvent ensuite être réinvesties dans une action qui relève du concept « d'empowerment » où la personne devient actrice de son quotidien, et reprend le contrôle du cours de sa vie (Oude Engberink et al. 2018). Ces auteurs considèrent que les *« interventions non-médicamenteuses impliquent la participation active et éclairée des patients, relevant des choix personnels possibles dont disposent les patients dans la gestion et la maîtrise de leur santé »*, ce qui illustre nos observations au sujet de l'APA et de la CC. L'autonomie dans la vie quotidienne leur permet finalement de passer d'un statut social de « malade » qui demande assistance, à un statut plus fonctionnel au sein de la famille : emmener ses enfants à l'école, porter sa fille ou préparer le repas.

Une approche centrée-patients

La position du programme dans les 6 mois post-traitement, choisie pour accompagner les patients dans leur vie après-cancer prend ici tout son sens. Cet objectif est complètement partagé par les patients qui s'investissent dans les interventions proposées avec un désir de reconstruction. Ce besoin

de changement fait directement écho avec l'idée d'un rite de passage entre une vie et une autre et des adaptations nécessaires de ses habitudes de vie (Tremblay 2005). Par le désir de changements et les nouvelles dispositions prises par certains patients dans l'objectif de retrouver un mode de vie sain, de pratiquer une activité physique régulière, de mieux s'alimenter, et de prendre soin de soi en général, le protocole prend une dimension holistique, comme un déclencheur pour initier l'adoption de comportements de santé, participant à la maîtrise qu'a l'individu sur sa santé. Par ce programme, les patients laissent leur maladie derrière eux et se fixent de nouveaux objectifs, comme pour faire le deuil d'une étape de leur vie et s'investir dans une reconstruction de soi (Weisman 1984).

À ce titre, nous supposons que le dispositif APACCHE intervient singulièrement pour une amélioration de la qualité de vie. La plupart des patients ont insisté sur le rôle de l'accompagnement dans le programme, l'importance de la progressivité prévue dans les séances et de la nécessaire adaptation des exercices en fonction de leurs capacités. En répondant à des besoins et attentes exprimés par les patients, le dispositif APACCHE est un tremplin pour se retrouver dans un quotidien où la maladie n'en occupe plus la position centrale. Les patients se rendent acteurs de leur reconstruction après cancer dans un retour à une vie active et autonome, en se fixant des objectifs adaptés à leur nouvelle condition, ce qui témoigne d'une prise de nouveaux repères. L'amélioration de la confiance en soi favorise un auto-engagement dans les activités sociales et l'activité physique qui se manifeste par une pratique autonome souvent initiée pendant le programme et encouragée par les enseignants APA. Cette approche centrée-patient répond aux différentes composantes développées par Stewart en 2001 : explorer l'expérience vécue de la maladie du patient, comprendre la personne dans sa globalité, s'entendre avec le patient, mettre en valeur l'alliance thérapeutique, valoriser la prévention et la promotion de la santé, faire preuve de réalisme et de réflexivité (Stewart 2001).

Nous constatons que même si les déterminants d'une activité physique réellement efficace reposent sur une quantité suffisante de pratique, des intensité seuils et des modes d'exercices combinant aérobie et résistance (Wiskemann and Huber 2008), le cadre de pratique et la façon dont elle est enseignée permettent de tenir compte des préférences du patient, ce qui favorise sa participation active et son investissement dans le protocole pour lui-même avant tout (Oude Engberink et al. 2018). Les dispositions prises par les acteurs du protocole dans la communication du programme, l'accompagnement individualisé des patients et la création d'un sentiment d'auto-efficacité permettent de lever plusieurs barrières liées aux limitations physiques des patients et des barrières psychologiques liées à la motivation, au manque de compétence et de soutien déjà identifiées dans la littérature (INCa 2017).

Limites et perspectives

Même si nous avons relevé de nombreux bénéfices perçus par les patients, nous avons soulevé la question de la singularité des améliorations perçues directement en lien avec les besoins des patients selon leur parcours dans la maladie. Force est de constater que certains patients s'appuient sur ce programme de réhabilitation pour retrouver une vie active et autonome, mais pourtant d'autres patients auraient souhaité un programme plus long ou plus court, et surtout plus proche de chez eux. Les patients relèvent aussi le besoin de « sortir de chez eux » et considèrent que ces contraintes sont nécessaires pour atteindre leurs objectifs.

Malgré tout, ces éléments restent des freins à l'engagement dans le programme. Nous devons rester vigilants à la balance bénéfices/risques qui doit être évaluée pour chaque patient. Des solutions plus adaptées devraient pouvoir leur être proposées lorsque les contraintes sont trop fortes par rapport aux bénéfices attendus. Ces limites doivent nous éclairer davantage sur la nécessité de développer l'APA ambulatoire de ville, dans des lieux de proximité et l'opportunité que représenteraient les Maisons de Santé qui pourraient accueillir ce type de dispositif.

L'association entre la CC et l'APA effectuée spontanément par les patients, et ainsi l'application de la CC associée à l'effort, ouvre de nouvelles perspectives en matière d'APA. Certaines pratiques, en associant le mouvement et la respiration, pourraient en effet induire les bénéfices combinés de l'activité physique et de la CC. C'est peut-être d'ailleurs le cas pour certaines pratiques dites « corps-esprit » connues pour leurs effets sur la gestion des émotions et l'apaisement qu'elles procurent (Ikai et al., 2014; Wang et al., 2010).

7.5 CONCLUSION

L'analyse des différents entretiens a permis de mettre en évidence les besoins et attentes identifiés par les patients eux-mêmes et de confirmer la nécessité d'un dispositif permettant l'accompagnement vers une vie après-cancer active et autonome. Le programme de réhabilitation proposé, qu'il s'agisse de l'APA seule ou associée à la CC répond aux besoins des patients et en particulier par une individualisation des interventions selon les objectifs de chacun, relatifs au parcours dans la maladie et l'expérience du cancer créant des situations singulières.

La CC apporte des bénéfices complémentaires de l'APA et autres, avec une application directe sur un besoin particulier perçu par les patients (gestion de la douleur, trouble du sommeil, concentration). D'une part les patients s'approprient les exercices de respiration pour rechercher un apaisement lorsque le besoin se fait sentir ; et d'autre part ils réinvestissent l'apprentissage de la respiration consciente pendant leurs activités quotidiennes pour améliorer leur tolérance à l'effort. L'acquisition de cette pratique est parfois transmise à l'entourage, montrant une appropriation de la méthode en réponse à des besoins très concrets perçus par les patients.

Les modalités de mise en œuvre du protocole APACCHE montrent qu'une approche centrée-patient a des répercussions directes sur l'adhésion au programme et à l'investissement des patients dans leur reconstruction. Le rôle des acteurs du protocole est essentiel pour favoriser l'auto-engagement des patients qui deviennent plus autonomes et mettent en place de vrais changements dans leur quotidienne dans une perspective de maîtrise de santé relevant du concept « d'empowerment ». Les patients vont au bout du programme pour eux-mêmes, dans l'objectif d'être mieux physiquement et moralement, et de retrouver un statut social au sein de leur entourage.

CHAPITRE 4 : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

8.1 La Cohérence Cardiaque pour rétablir un équilibre physiologique

8.1.1 Des arguments qui plaident pour une amélioration du tonus vagal...

La Cohérence Cardiaque (CC) et ses applications cliniques, et plus largement l'étude de la VFC et du tonus vagal, représentent un domaine de recherche récent en neuro-cardiologie et un intérêt croissant depuis les années 1990 (Laborde et al. 2017). Les différents modèles théoriques qui sous-tendent la compréhension des mécanismes de la CC et leur interprétation, considèrent tous le rôle déterminant du nerf vague dans la régulation de l'activité autonome du cœur et en particulier lors d'états cohérents de la VFC. La nature autonome du pic fréquentiel en BF, qui caractérise la synchronisation entre les oscillations de la VFC induites par le baroréflexe et l'Arythmie Sinusale Respiratoire (ASR), a toujours été considérée comme le reflet de l'activité vagale (Gevirtz 2013; Shaffer et al. 2014). Ces auteurs défendent l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des BF est médiée par le tonus vagal lors d'états cohérents de la VFC obtenus par une respiration lente et profonde en BF, alors que l'interprétation du spectre de fréquence n'est établie que pour une respiration en HF (Malik 1996a). Dans ce contexte, l'étude 3 (Voir étude 3, p.151) ont cherché à confirmer cette interprétation par de nouveaux faits expérimentaux.

Pour cela nous avons testé les effets d'une respiration contrôlée dans les BF sur la VFC chez des sujets sains, en position assise et allongée. Les spectres de fréquences de la VFC lors d'une respiration lente et profonde (FR comprise entre 4.5 et 7 cycles/min) révèlent un pic fréquentiel dans les BF associé à une absence de pic dans les TBF et les HF. Ces caractéristiques fréquentielles sont le reflet de la synchronisation entre les oscillations de la VFC induites par le baroréflexe et l'ASR, ce qui se traduit par un ratio de cohérence élevé. L'augmentation concomitante de la puissance totale et de l'intervalle RR que nous avons observé suggère que l'augmentation des BF reflète nécessairement et pour une large part, l'augmentation de l'activité vagale liée à l'ASR, dans les deux positions. Plus précisément, le modèle de la théorie polyvagale suggère que l'ASR serait médiée par l'activité du noyau ambigu alors que la régulation du rythme cardiaque moyen serait médiée par le noyau dorsal du vague (Porges 2009). Même si dans les deux cas il s'agit d'une augmentation du tonus vagal, ces éléments théoriques nous amènent à pousser un peu plus loin notre interprétation et considérer qu'il ne s'agit pas seulement d'une augmentation de l'activité vagale liée à l'ASR (issue du noyau ambigu) mais d'une augmentation globale de l'activité parasympathique (issue des deux noyaux ambigu et dorsal) qui ici s'exprime dans les BF, en raison de l'absence de HF lorsque la respiration devient lente et profonde (Hayano and Yuda 2019). En position assise, l'augmentation de la puissance spectrale en BF représenterait la contribution du baroréflexe dans le maintien de la pression artérielle qui s'ajouterait

à l'activité parasympathique déjà exprimée en BF. Nos résultats obtenus avec un contrôle volontaire de la respiration dans les BF (<9 cycles/min) tendent ainsi à confirmer que l'état de CC est associé à une augmentation de l'activité vagale.

Nos résultats sont cependant discutables du fait que nous ne puissions pas dissocier les effets liés au ralentissement de la respiration des effets liés au contrôle volontaire de la respiration. Etant donné l'interdépendance entre les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, une condition de contrôle sur la respiration (fréquence et/ou amplitude) induit nécessairement une altération de la variabilité physiologique de la respiration, qui influence par voie de conséquence la VFC (Denver, Reed, and Porges 2007; Larsen et al. 2010). Etudier l'effet de la respiration sur la VFC en imposant un contrôle de la respiration paraît dans ce contexte bien contradictoire. Il semble ainsi de plus en plus nécessaire de mieux comprendre les mécanismes de l'ASR et du baroréflexe, et surtout leurs mécanismes d'interaction lorsqu'ils se synchronisent et entrent en résonance. Finalement, notre première étude pose de nombreuses questions, par ailleurs déjà soulevées dans la littérature, et ne nous permettent pas de confirmer nos hypothèses avec certitudes (Laborde et al. 2017; Larsen et al. 2010). Par conséquent, d'autres expérimentations devraient s'attarder à observer plus précisément les effets du contrôle volontaire de la respiration et les effets d'une respiration « spontanément » lente en BF, qui comprendrait de fait une variabilité physiologique probablement plus fidèle à la réalité. Ces études futures devraient prévoir une mesure de la respiration, du volume courant et du ratio inspiration/expiration pour contrôler l'effet de ces variables sur la VFC et avoir une interprétation plus précise et plus juste des indicateurs de la VFC.

8.1.2 ... En contradiction avec l'idée d'une fréquence de résonance unique...

L'observation des spectres de fréquences de la VFC nous montre la présence d'un pic fréquentiel en BF, sans pic remarquable dans les TBF et les HF, pour toutes les fréquences respiratoires testées dans le protocole de l'étude 3 (comprises entre 4.5 et 7 cycles/min). De plus, ce pic fréquentiel semble se décaler en fonction de la fréquence respiratoire adoptée par le sujet. Comme nous l'avons déjà évoqué, nos résultats sont contradictoires avec la théorie selon laquelle il existe une fréquence respiratoire de résonance unique, propre à chacun, qui dépendrait des propriétés physiques du baroréflexe, lui-même dépendant du volume sanguin et de la taille du réseau vasculaire (deBoer et al. 1987; Vaschillo et al. 2006).

Nos observations pourraient alors suggérer des capacités d'adaptation réciproques entre les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, reposant probablement sur leur couplage central (Tzeng et al. 2003a). L'ASR, au lieu de se synchroniser à la fréquence de résonance du système cardiovasculaire, pourrait finalement contraindre l'activité cardiovasculaire sur une bande de fréquence plus large, qui

s'étendrait au moins de 0.075 à 0.117 Hz, mais peut-être plus. Nos résultats tendent plutôt à confirmer l'hypothèse selon laquelle une fréquence respiratoire à 6 cycles/min convient à la plupart des sujets pour faire émerger un état de CC, hypothèse d'ailleurs suggérée par les mêmes auteurs (Vaschillo et al. 2002).

L'absence d'apparition d'une fréquence de résonnance dans notre protocole pourrait également s'expliquer par un aspect purement méthodologique. En effet, nos observations ont été conduites chez des sujets non entraînés à la CC pour lesquels la moyenne des ratios de cohérence était comprise entre 0.5 et 0.7 dans les deux positions (assise et allongée), alors que des ratios plus importants, proches de 1.0, sont observés chez des sujets entraînés (Climov et al. 2014). La méthode d'identification de la fréquence de résonnance individuelle précise en effet qu'il est parfois difficile d'identifier une fréquence unique au début d'un programme d'entraînement à la CC et la nécessité de l'évaluer plusieurs fois au cours de l'entraînement pour l'ajuster (Lehrer et al. 2013). Peut-être qu'une fréquence particulière se serait alors distinguée des autres si les sujets inclus dans cette étude avaient bénéficié d'un entraînement à la CC.

8.1.3 ... A l'application clinique de la CC en hématologie

Ces résultats expérimentaux (étude 3) permettent d'apporter un éclairage supplémentaire utile dans l'application clinique de la CC. En montrant qu'il n'est pas nécessaire d'avoir recours à une fréquence de résonnance propre à chaque sujet, nos résultats nous encouragent à considérer qu'une fréquence respiratoire à 6 cycles/min est adaptée pour faire émerger un état de CC. De plus, l'augmentation de l'intervalle RR et de sa variabilité lorsque la respiration ralentit, dans les deux positions, nous montre d'une part que le contrôle volontaire de la respiration n'entraîne à priori pas une activation sympathique majeure ou que cette activation est négligeable par rapport à la stimulation du tonus vagal ; et d'autre part que l'augmentation en BF en position assise ne traduit pas exclusivement l'activation du baroréflexe mais peut représenter, en partie, une stimulation du tonus vagal. Nos résultats obtenus lors des évaluations APACCHE à partir des enregistrements de la VFC montrent en effet une augmentation des BF concomitante à une augmentation du ratio de cohérence. Le ratio de cohérence plus élevé chez les patients du groupe APACC, suggère que les sujets soient entrés spontanément en CC au cours des mesures de VFC réalisées sans guide ni consigne respiratoire au moment des évaluations. Ces résultats reflètent d'une part l'appropriation de la CC ; et d'autre part que l'entraînement à la CC pourrait stimuler le tonus vagal dans les BF, comme nous l'avons suggéré dans l'étude 3, et en accord avec la littérature (Gevirtz 2013; Laborde et al. 2017; Shaffer et al. 2014).

Etant donné les effets déjà observés de l'activité physique et de la CC sur la VFC (Borresen and Lambert 2008; Wheat and Larkin 2010), nous nous attendions à une augmentation significative de la variabilité

cardiaque (SDNN, puissance totale) dans les deux groupes, reflétant la régulation globale du SNA sur le cœur (Malik 1996a). De plus, une étude avait déjà conclu aux effets d'un programme d'activité physique de 12 semaines sur l'augmentation de la VFC (SDNN et puissance totale) chez des patients atteints de cancer (Niederer et al. 2012). Nos résultats pourraient s'expliquer par un degré d'altération du SNA peut-être plus important chez des patients atteints d'hémopathie maligne, du fait de traitements particulièrement agressifs, suggérant des caractéristiques propres à ce type de cancer. D'ailleurs, l'analyse de la VFC chez les sujets cancéreux montre des résultats très variables, surement dus aux effets combinés des traitements, de l'âge et de la maladie (Coumbe and Groarke 2018). Bien que la CC ait déjà été évaluée chez des patients atteints de cancer, le protocole avait été interrompu prématurément en raison de difficultés pratiques (Greenberg et al. 2015), nous ne pouvons donc pas comparer nos résultats avec d'autres études. Par conséquent, l'étude APACCHE semble être la première étude portant sur l'évaluation des effets de la CC sur la VFC chez des patients atteints de cancer. Nos résultats devront être confrontés à d'autres expérimentations et permettront d'apporter des données de comparaison pour les études futures.

Le protocole d'entraînement à la CC de l'étude APACCHE (Voir étude 2, p.125) prévoyait d'amener les patients, au fur et à mesure des séances, à atteindre la CC de façon plus autonome, en se focalisant sur une respiration régulière et abdominale et en se concentrant davantage sur le ressenti, yeux fermés. L'appareil de biofeedback enregistrait la VFC pendant cet exercice et renseignait ensuite le patient sur les valeurs du ratio de cohérence (moyen, maximum, minimum) obtenues au cours de l'exercice. De cette façon, le patient pouvait contrôler à posteriori la réussite de l'exercice. En associant directement la respiration consciente et le ressenti, il est ainsi plus facile pour les patients de pratiquer la CC à d'autres moments, sans biofeedback. Cette méthode d'entraînement, à l'interface entre le modèle de la fréquence de résonance (Vaschillo et al. 2002) et le modèle psychophysiologique (McCraty and Childre 2010), s'inspire d'autres méthodes d'entraînement à la CC telles que les méthodes *Quick coherence* et *Freeze-frame* reposant sur l'autosuggestion d'émotions positives et la respiration consciente (Edwards 2015). Cette méthode d'apprentissage et la pratique régulière constatée chez les patients avec des taux d'adhésion élevés pourraient sans doute expliquer que certains patients aient pu entrer spontanément en CC au cours des mesures de VFC réalisées sans guide ni consigne respiratoire au moment des évaluations.

Les prochaines études en perspective d'APACCHE devraient envisager de mesurer l'ECG plutôt que l'onde de pouls afin d'analyser directement l'intervalle RR, même si les mesures par pléthysmographie sont bien corrélées à l'ECG (Giardino et al. 2002). Aussi, la mesure de la respiration devrait être systématiquement associée aux mesures de la VFC (Laborde et al. 2017). Concernant l'entraînement à la CC, l'utilisation d'un appareil de biofeedback portatif comme celui développé par l'institut

Heartmath (emWave®, HeartMath, Boulder, California) pourrait permettre un meilleur encadrement et une meilleure efficacité des exercices à domicile. De plus, des recommandations spécifiques aux protocoles de recherche impliquant la CC suggèrent une méthode plus adaptée pour mettre en évidence les effets de la CC sur la VFC et faciliter l'interprétation des résultats (Laborde et al. 2017). Ces auteurs suggèrent d'utiliser la méthode des « trois R : Resting, Reactivity, Recovery » qui implique une mesure de référence au repos (Resting), une mesure lors d'une tâche physique ou cognitive impliquant un stress (Reactivity), et une mesure après stress pour évaluer la récupération (Recovery). Cette méthode aurait peut-être pu nous permettre de mettre en évidence une amélioration de la VFC lors d'une tâche stressante et/ou une amélioration de la réactivité après-stress chez les patients du groupe APACC, sans que les valeurs de bases n'aient évoluées.

8.2 L'APA et la CC dans la réhabilitation post-cancer

8.2.1 De la nécessité d'un programme de réhabilitation en post-traitement d'une hémopathie maligne...

La nécessité d'un programme de réhabilitation pour accompagner les patients après les traitements dans la vie après-cancer est connue dans le milieu scientifique (Courneya 2003; Schmitz et al. 2010) et désormais reconnue par les autorités publiques (Haute Autorité de Santé 2011; INCa 2017). Etant donné la contribution du SNA dans le développement de certaines pathologies chroniques (De Couck et al. 2012), il paraît essentiel de chercher à restaurer un état d'équilibre psychophysiologique chez les patients en post-traitement d'un cancer. L'activité physique et la cohérence cardiaque sont deux interventions reconnues pour leurs effets sur la VFC, leur combinaison avait pour objectif d'optimiser le rétablissement de la balance sympatho-vagale par la stimulation du tonus sympathique et l'amélioration de la qualité de vie des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne.

Les résultats préliminaires du protocole APACCHE (Voir étude 2, p.125) ainsi que l'évaluation qualitative des interventions (voir étude 4, p.177), révèlent une bonne adhésion des patients aux interventions qui y trouvent une bonne adéquation avec leurs attentes et leurs besoins. Les patients s'approprient les interventions et les transfèrent directement dans leur quotidien, ce qui participe à l'amélioration de leur qualité de vie largement constatée. Les freins identifiés dans la participation des patients au protocole APACCHE résident essentiellement dans l'évolution de la maladie sur laquelle nous n'avons aucun contrôle, mais aussi dans les contraintes organisationnelles liées au déplacement sur le lieu de l'hôpital à des horaires fixes. Ce constat, déjà identifié dans la littérature (INCa 2017), est un argument de plus dans le développement des soins de support en ambulatoire, dans des lieux de proximité. La création de maisons de santé pluridisciplinaires pourrait à ce titre représenter une opportunité dans le développement de programmes de réhabilitation pour ces patients.

Les résultats de l'analyse des entretiens menés directement auprès des patients nous montrent que le cadre de pratique collectif, le lien de confiance avec les intervenants du protocole, le contact avec les autres patients, mais aussi et surtout l'accompagnement individualisé prévu dans les interventions ont été des leviers motivationnels déterminants (Voir étude 4, p.177). D'ailleurs, nous pouvons supposer que le taux d'inclusion inférieur à celui initialement prévu s'explique par des critères d'inclusion plus stricts que ceux de l'étude de faisabilité du programme APA. Ces critères supplémentaires (traitements par bêtabloquants et antiarythmiques, fraction d'éjection systolique gauche <40%) étaient nécessaires pour évaluer la VFC chez ces patients mais la prévalence élevée des pathologies cardiovasculaires à la Réunion (Favier et al. 2005) implique des refus trop nombreux étant donné une file-active de patients déjà faible du service d'hématologie.

L'étude APACCHE nous a également permis de mettre au point un certain nombre d'outils utiles pour jalonner le parcours des patients et leur intégration dans le programme de réhabilitation, de la prescription médicale d'APA, au suivi et aux évaluations des patients (ANNEXES 12 et 13, p.301 et p.303). Cette expérience a donc permis une opérationnalisation qui pourrait être transférable à d'autres services. Le cadre de pratique que nous avons voulu mettre en place répond aux enjeux d'une approche centrée-patient, une approche inhérente aux interventions non-médicamenteuses. D'après Stewart (2001), celle-ci qui repose sur l'exploration de l'expérience vécue de la maladie du patient, la compréhension de la personne dans sa globalité, la bonne entente avec le patient, l'alliance thérapeutique entre les acteurs du parcours de soin, la reconnaissance de l'importance de la prévention et de la promotion de la santé, le tout en faisant preuve de réalisme et de réflexivité (Stewart 2001).

En revanche, notre protocole basé sur les deux bras APACC et APA nous permet d'évaluer la supériorité de l'intervention APACC sur l'intervention APA seule, mais il ne nous permet pas d'isoler les effets de l'APA et ceux de la CC en comparaison avec une récupération spontanée. Pour cela, il aurait fallu constituer deux groupes supplémentaires, un groupe bénéficiant d'un entraînement à la CC seul et un groupe contrôle sans intervention. En d'autres termes, avec quatre groupes : contrôle, APA, CC, APACC ; nous aurions pu évaluer les effets de l'APA (APA versus contrôle), les effets de la CC (CC versus contrôle), les effets des deux interventions combinées (APACC versus contrôle), la valeur ajoutée de l'APA (APACC versus CC) et la valeur ajoutée de la CC (APACC versus APA), ce que nous avons réalisé dans le cadre du protocole APACCHE. Nous avons choisi un design d'étude à deux bras en raison d'une file active assez faible de patients. De plus, nous ne voulions pas « pénaliser » les patients dans un groupe contrôle sans intervention alors que l'APA est largement reconnue pour son efficacité dans la récupération en post-traitement d'un cancer. Il n'aurait pas non plus été possible de créer un groupe contrôle de patients sans intervention pendant la durée du protocole et de démarrer les interventions

ensuite (« wait list control »), parce que l'inclusion se situe dans les 6 mois post-traitement, ce qui n'aurait plus été le cas pour ces patients. Finalement, cette réflexion nous a amené à prendre en considération des contraintes éthiques (l'absence d'intervention pourrait ne pas donner les mêmes chances de récupération à tous les patients) et cliniques (cohorte insuffisante et timing post-traitement) qui ne permettent pas toujours de répondre aux ambitions de recherche.

8.2.2 ...A l'efficacité et la complémentarité de l'APA et de la CC...

L'analyse quantitative des résultats préliminaires de l'étude APACCHE ne nous permet pas de conclure qu'une intervention combinant APA et CC est plus efficace qu'un programme APA seul sur la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif (étude 2). Les résultats montrent en effet des scores moyens initiaux déjà élevés, reflétant une symptomatologie faible au départ, ce qui n'est pas consistant avec les données disponibles dans la littérature (Grulke et al. 2012; Mosher et al. 2009). La grande variabilité des scores entre les sujets laissait également supposer que les patients inclus avaient des profils très hétérogènes dans la perception qu'ils avaient de leur qualité de vie. Il a été montré que des ajustements inévitables induits par la durée de la maladie conduisent certaines personnes à estimer leur qualité de vie satisfaisante, alors même que leurs capacités physiques sont très sévèrement limitées (Le Corroller-Soriano et al. 2008). Nous nous sommes alors demandé comment mieux tenir compte des singularités des patients dans l'évaluation de l'efficacité de nos interventions et avons choisis de recourir à une évaluation qualitative basée sur des entretiens semi-directifs. L'étude qualitative, en libérant la parole grâce à l'intervention d'une sociologue extérieure au dispositif, a permis d'évaluer les effets des interventions perçus individuellement et de les situer dans leur contexte vis-à-vis du système de représentation des patients lié au travail, à la vie quotidienne et au rôle dans la société. Nous constatons une amélioration de la qualité de vie perçue par les patients à l'issue du programme comprenant de l'APA seule ou combinant APA et CC, et ce à différents niveaux.

Les patients témoignent d'une amélioration de leur fonctionnement physique et de leur état psycho-émotionnel, constat partagé par leurs proches, ce qui a des conséquences directes sur une reprise d'autonomie dans leurs activités quotidiennes. Certains patients témoignent d'une amélioration de la fatigue, de la qualité du sommeil, des capacités de mémoire et de concentration, et de la confiance en soi, selon la présence de troubles ressentis à ce niveau avant l'intervention. Nous constatons que les patients qui ont bénéficié de la CC expriment davantage de bénéfices relatifs au bien-être, à la gestion de la douleur et au sommeil en lien avec les exercices de respiration et l'apaisement immédiat qu'ils procurent. Alors que la supériorité d'un programme combinant APA et CC sur un programme d'APA seul n'a pas pu être montré, nous comprenons qu'il s'agit plutôt que d'un effet supérieur, d'un effet complémentaire de la CC à l'APA. D'ailleurs, nous constatons que les patients ont transféré spontanément l'apprentissage de la respiration lente et profonde à l'effort physique et/ou mental.

L'association complémentaire entre la CC et l'activité physique pourrait représenter de nouvelles perspectives en matière d'APA puisque certaines pratiques physiques dites « corps-esprit » utilisent déjà une synchronisation entre le mouvement et la respiration. Leur efficacité est d'ailleurs reconnue dans l'amélioration de l'état psycho-émotionnel (Ng and Tsang 2009).

Grâce à l'appropriation des interventions, nous pouvons constater que les patients font des transferts de ce qu'ils ont appris dans le programme directement dans leur quotidien, ce qui leur permet de retrouver une forme d'autonomie. En conséquence, cette nouvelle autonomie acquise favorise le sentiment d'auto-efficacité qui favorise un mieux-être, perçu par eux-mêmes et leurs proches. Cette dynamique impulsée par le programme APACCHE participe à l'optimisation des ressources et à la réorganisation de ces ressources autour de nouveaux repères. Ces dernières peuvent ensuite être réinvesties dans une action qui relève du concept « d'empowerment » où la personne devient actrice de son quotidien, et reprend le contrôle du cours de sa vie (Oude Engberink et al. 2018).

8.2.3 ... Par des méthodes d'évaluation adaptées aux interventions non-médicamenteuses

L'évaluation de l'efficacité des médecines alternatives et complémentaires, des interventions non-médicamenteuses et des pratiques ou dispositifs de santé, soulève des questions d'ordre méthodologique. Le développement de la médecine basée sur les preuves (« Evidence-based medicine ») a conduit à considérer l'essai contrôlé randomisé comme un « gold standard » de la méthode d'évaluation de l'efficacité des médicaments. Les principales limites de l'essai contrôlé randomisé dans l'évaluation des INM reposent sur le recours au double insu et l'utilisation d'un placebo, qui sont difficilement applicables dès lors qu'il s'agit d'évaluer une intervention plutôt qu'un médicament (Villeval et al. 2016). L'estimation des effets d'une INM comprend finalement à la fois des effets spécifiques et propres à l'intervention ; et à la fois des effets non spécifiques, ou « placebo », induits par le fait de recevoir une intervention quelle qu'elle soit. Plutôt que de vouloir contrôler tous les facteurs pour identifier le « principe actif » d'une intervention ou d'une pratique, il pourrait être judicieux d'admettre la dépendance entre l'intervention et son intervenant ainsi que la subjectivité et la singularité des individus, et de l'assumer dans nos méthodes d'évaluation. Au lieu d'occulter ces éléments, nous devrions les évaluer pour identifier ce qui rend une intervention plus efficace qu'une autre, ou bien pour le même programme, expliquer pourquoi « il marche » dans un contexte particulier et pourquoi « il ne marche pas » dans une autre situation. La prise en compte de l'individu et de sa singularité, dépendante de ses représentations et de son référentiel culturel et social, deviennent alors inévitables dès lors qu'il s'agit d'interventions visant des modifications des comportements de santé.

De ce constat émergent dans la communauté scientifique en recherche comportementale est apparu la nécessité grandissante d'avoir recours aux méthodes qualitatives pour évaluer nos pratiques dans le champ des INM (Kohn and Christiaens 2014). L'évaluation des INM a notamment pour objectif d'identifier les déterminants d'une intervention réellement efficace afin de la rendre transposable grâce à des protocoles validés et détaillés, pour favoriser l'implantation des programmes dans des contextes différents. Le recours à ces méthodes dans l'évaluation des interventions non-médicamenteuses permet de considérer toute la dimension humaine et sociale de ces pratiques de santé dont les modalités réellement efficaces restent encore à définir (Oude Engberink et al. 2018). Nous devrions peut-être attacher plus d'importance à la définition d'un cadre de pratique efficace, avec des intensités et des volumes de pratique seuils, à partir desquels les patients peuvent « composer », selon leurs attentes et leurs besoins, pour répondre à leurs objectifs individuels. Il n'y aurait donc pas une recette unique garantissant l'efficacité d'une intervention, mais un menu à la carte composé d'une ou plusieurs interventions pour répondre aux besoins de chacun. Dans ce sens, la description détaillée des interventions doit être systématiquement prévue dans la publication des études interventionnelles, à la fois pour aider les chercheurs à mieux identifier ce qui a été fait et ce qu'il reste à faire, mais aussi pour faciliter ce qu'on appelle la « recherche-action » par laquelle une application clinique peut s'envisager à la suite d'un protocole ayant démontré son efficacité.

8.3 Mise en perspective des travaux de thèse

8.3.1 Etude ancillaire « Qualitative APACCHE »

Les travaux engagés au cours de l'étude qualitative réalisée auprès des patients inclus dans l'étude APACCHE nous ont permis de compléter les résultats obtenus dans l'analyse quantitative des scores des questionnaires, mais aussi de nous aider à comprendre et identifier les moyens qui ont conduit à une amélioration de la qualité de vie, de la fatigue et de l'état anxiodépressif des patients. Les résultats de l'étude qualitative ont révélé des éléments déterminants dans le retour à une vie active et autonome relatifs à la manière dont le programme APACCHE a été mis en place et à l'alliance thérapeutique forte qui existe entre les différents acteurs du programme. Ces résultats nous ont encouragé à poursuivre ce travail et à l'étendre pour réaliser une évaluation complète du protocole APACCHE.

Une étude ancillaire au protocole APACCHE est en cours de soumission au Comité de Protection des Personnes (CPP) pour poursuivre ce travail. Nous avons prévu à ce protocole huit nouveaux entretiens semi-directifs menés auprès des patients et de leur(s) proche(s) pour compléter notre échantillon d'étude et ainsi approfondir les éléments relatifs à la perception de l'entourage qui, comme le patient, traverse les différentes étapes de la maladie jusqu'à la reconstruction. A cela nous ajoutons des

entretiens avec les acteurs du protocole : deux entretiens avec l'équipe médicale, deux entretiens avec les enseignants APA. Et pour compléter les données recueillies à partir des entretiens semi-directifs, des observations participantes aux séances d'APA et de CC seront réalisées avant la fin du protocole APACCHE, prévue en juin 2020.

8.3.2 PARcours de Soin, Activité Physique Adaptée et REcupération Post-CAnCer : enquête PASAPA-REPCA

Une étude en santé publique a été initiée en parallèle de ces travaux de thèse pour identifier de façon précise les besoins des patients après les traitements d'un cancer et tous cancers confondus. Les objectifs de cette étude sont d'établir un état des lieux sur l'APA et les autres soins de support accessibles aux habitants de la Réunion de 18 à 65 ans, dans l'année suivant la fin des traitements ; et d'identifier les types et les modalités d'activité physique les plus favorables à la récupération en post-traitement d'un cancer ; enfin d'objectiver la récupération de l'équilibre physiologique par l'analyse de la VFC. Pour cela, un questionnaire d'enquête a été mis au point et testé auprès des patients du service d'oncologie du CHU Sud Réunion. Ce questionnaire était accompagné d'une mesure de VFC. Ce projet, initié avec la participation de plusieurs étudiants de master, a pour ambition d'être étendu à toute la Réunion pour recueillir un maximum de données et permettre de mieux connaître les besoins des patients en tenant compte des spécificités liées au territoire. Une ouverture sur d'autres centres de la métropole a aussi été évoquée, dans une échéance ultérieure.

8.3.3 Etude des activités physiques ayant recours à la respiration

L'analyse qualitative a montré que les patients utilisaient de façon autonome les apprentissages de la CC, en alliant le souffle à l'effort. Ce résultat à première vue inattendu, nous permet en fait de renforcer une hypothèse à l'origine des projets engagés dans le cadre de cette thèse : l'idée qu'une activité physique, alliant une respiration lente et profonde au mouvement, pouvait avoir des effets sur l'amélioration de l'état psycho-émotionnel et la récupération d'un équilibre physiologique. En effet, des pratiques dites « corps-esprit » sont très utilisées chez les patients qui recherchent un apaisement émotionnel et une paix intérieure. Mais pourquoi ? Est-ce que la place centrale de la respiration dans ces activités ne serait finalement pas la clé de l'efficacité de ces interventions ? Une méta-analyse à partir de 26 essais contrôlés randomisés sur le Qi Gong montre par exemple des bénéfices psychophysiologiques similaires à ceux déjà observés suite à un entraînement à la CC (Ng and Tsang 2009).

Lors de la construction du protocole APACCHE, nous avons envisagés la présence d'un troisième bras, bénéficiant d'une intervention en Qi Gong. L'étude nous aurait alors permis de comparer les effets d'une APA basée sur les recommandations internationales pour les patients atteints de cancer (Schmitz

et al. 2010), les effets de l'APA associée à un entraînement à la CC selon un protocole reconnu efficace chez plusieurs publics atteints de maladies chroniques (Lehrer et al. 2013), et les effets d'un entraînement de Qi Gong basé sur la synchronisation d'une respiration lente et profonde sur le mouvement. Nous aurions pu alors évaluer si le Qi Gong produisait les mêmes effets qu'une intervention combinant APA et CC. Ces résultats pourraient alors permettre d'apporter de nouvelles perspectives en matière d'APA, alors même que les hôpitaux ouvrent leurs portes à ces pratiques pour accompagner les patients atteints de cancer. Même si nous n'avons pas pu ouvrir ce troisième bras compte-tenu d'une file active trop faible du service d'hématologie, ces questions ouvrent des perspectives de recherche à ce sujet. L'expérimentation APACCHE nous aura d'ailleurs permis de mieux comprendre les enjeux techniques et pratiques liés aux mesures et aux interprétations de la VFC, qui nous seront très utiles pour des projets de recherche futurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aaronson, Neil K., Sam Ahmedzai, Bengt Bergman, Monika Bullinger, Ann Cull, Nicole J. Duez, Antonio Filiberti, Henning Flechtner, Stewart B. Fleishman, Johanna C. J. M. de Haes, Stein Kaasa, Marianne Klee, David Osoba, Darius Razavi, Peter B. Rofo, Simon Schraub, Kommer Sneeuw, Marianne Sullivan, and Fumikazu Takeda. 1993. "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 85(5):365–76.
- Académie Nationale de Médecine. 2013. "Thérapies Complémentaires: Leur Place Parmi Les Ressources de Soins." *Paris: Académie Nationale de Médecine*.
- Ahlberg, Karin, Tor Ekman, Fannie Gaston-Johansson, and Victoria Mock. 2003. "Assessment and Management of Cancer-Related Fatigue in Adults." *The Lancet* 362(9384):640–50.
- Akselrod, S., D. Gordon, F. Ubel, D. Shannon, A. Berger, and R. Cohen. 1981. "Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control." *Science* 213(4504):220–22.
- American Thoracic Society. 2002. "ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166(1):111–17.
- Anand, Ankit, and Ajeet Gajra. 2018. "Hand Grip Dynamometry as Prognostic and Predictive Marker in Older Patients With Cancer." *Journal of Gerontology & Geriatric Research* 07(03).
- Andrykowski, M. A., C. B. Greiner, E. M. Altmaier, T. G. Burish, J. H. Antin, R. Gingrich, C. McGarigle, and P. J. Henslee-Downey. 1995. "Quality of Life Following Bone Marrow Transplantation: Findings from a Multicentre Study." *British Journal of Cancer* 71(6):1322–29.
- Arab, Claudia, Daniel Penteado Martins Dias, Renata Thaís de Almeida Barbosa, Tatiana Dias de Carvalho, Vitor Engrácia Valenti, Tânia Brusque Crocetta, Marcelo Ferreira, Luiz Carlos de Abreu, and Celso Ferreira. 2016. "Heart Rate Variability Measure in Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review." *Psychoneuroendocrinology* 68:57–68.
- Arbeille, P., G. Fomina, J. Roumy, I. Alferova, N. Tobal, and S. Herault. 2001. "Adaptation of the Left Heart, Cerebral and Femoral Arteries, and Jugular and Femoral Veins during Short- and Long-Term Head-down Tilt and Spaceflights." *European Journal of Applied Physiology* 86(2):157–68.
- Arber, D. A., A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola, and J. W. Vardiman. 2016. "The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia." *Blood* 127(20):2391–2405.
- Armstrong, Bruce K., and Anne Kricker. 2007. "Sun Exposure and Non-Hodgkin Lymphoma." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 16(3):396–400.
- Austin, Harland, Elizabeth Delzell, and Philip Cole. 1988. "BENZENE AND LEUKEMIA." *American Journal of Epidemiology* 127(3):419–39.
- Autier, J., C. Mateus, J. Wechsler, A. Spatz, and C. Robert. 2008. "Effets Secondaires Cutanés Du Sorafenib et Du Sunitinib." Pp. 148–53 in Vol. 135. Elsevier Masson.

- Badra, L. J., W. H. Cooke, J. B. Hoag, A. A. Crossman, T. A. Kuusela, K. U. Tahvanainen, and D. L. Eckberg. 2001. "Respiratory Modulation of Human Autonomic Rhythms." *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 280(6):H2674-2688.
- Baker, Frank, James Zabora, Adrienne Polland, and John Wingard. 1999. "Reintegration After Bone Marrow Transplantation." *Cancer Practice* 7(4):190-97.
- Baldi, Isabelle, Denis Bard, Robert Barouki, Simone Benhamou, and Jacques Benichou. 2008. "Cancer et Environnement. Expertise Collective." *Collection Expertise Collective Inserm*.
- Banfi, Andrea, Giordano Bianchi, Maria Galotto, Ranieri Cancedda, and Rodolfo Quarto. 2001. "Bone Marrow Stromal Damage after Chemo/Radiotherapy: Occurrence, Consequences and Possibilities of Treatment." *Leukemia & Lymphoma* 42(5):863-70.
- Bardot, and Chirpaz. 2019. "Les Cancers à La Réunion. Tableau de Bord."
- Bardot, M., E. Rachou, and I. Stojcic. 2015. "Les Cancers à La Réunion. Tableau de Bord."
- Baron, Frédéric, and Rainer Storb. 2004. "Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Treatment for Hematological Malignancies: A Review." Pp. 71-94 in Vol. 26. Springer.
- Barrett, Carolyn J., Michael A. Navakatikyan, and Simon C. Malpas. 2001. "Long-Term Control of Renal Blood Flow: What Is the Role of the Renal Nerves?" *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 280(5):R1534-45.
- Barthélémy, Jean-Claude, Sophie Berthouze-Aranda, Ax Bigard, Cloes Marc, Damien Davenne, Paul Delamarche, Pascale Duche, Martine Duclos, Guinhougouya Benjamin, and Marie-Martine Lefevre-Colau. 2016. "Actualisation Des Repères Du PNNS-Révisions Des Repères Relatifs à l'activité Physique et à La Sédentarité."
- Bastard, Christian, Dominique Bordessoule, Philippe Casassus, Jean-Yves Cahn, Joël Ceccaldi, Philippe Colombat, Sylvie Gervaise, Dominique Jaulmes, Geneviève Marguerite, and Jean-Pierre Marie. 2005. "Les Limitations Thérapeutiques En Hématologie: Réflexions et Propositions Éthiques de La Société Française d'Hématologie." *Hématologie* 11(1):71-79.
- Bates, Douglas, Martin Mächler, Ben Bolker, and Steve Walker. 2015. "Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **Lme4**." *Journal of Statistical Software* 67(1).
- Beaud, Stéphane. 1996. "L'usage de l'entretien En Sciences Sociales. Plaidoyer Pour l'«entretien Ethnographique»." *Politix. Revue Des Sciences Sociales Du Politique* 9(35):226-57.
- Beissner, F., K. Meissner, K. J. Bar, and V. Napadow. 2013. "The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function." *Journal of Neuroscience* 33(25):10503-11.
- Benarroch, Eduardo E. 1993. "The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective." *Mayo Clinic Proceedings* 68(10):988-1001.
- Bergenthal, Nils, Andrea Will, Fiona Streckmann, Klaus-Dieter Wolkewitz, Ina Monsef, Andreas Engert, Thomas Elter, and Nicole Skoetz. 2014. "Aerobic Physical Exercise for Adult Patients with Haematological Malignancies." in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

- Bernardi, L., F. Keller, M. Sanders, P. S. Reddy, B. Griffith, F. Meno, and M. R. Pinsky. 1989. "Respiratory Sinus Arrhythmia in the Denervated Human Heart." *Journal of Applied Physiology* 67(4):1447–55.
- Berntson, G. G., J. T. Cacioppo, and K. S. Quigley. 1993. "Respiratory Sinus Arrhythmia: Autonomic Origins, Physiological Mechanisms, and Psychophysiological Implications." *Psychophysiology* 30(2):183–96.
- Berthouze-Aranda, SE, and E. Reynes. 2011. "La Sédentarité: Un Processus Physio-Psychologique et Un Facteur de Risque Pour La Santé Pour Tous." *Science & Sports* 26(4):191–96.
- Billman, George E. 2013. "The LF/HF Ratio Does Not Accurately Measure Cardiac Sympatho-Vagal Balance." *Frontiers in Physiology* 4.
- Blair, Steven N. 2009. "Physical Inactivity: The Biggest Public Health Problem of the 21st Century." *British Journal of Sports Medicine* 43(1):1–2.
- Bohannon, Richard W. 2006. "Single Limb Stance Times: A Descriptive Meta-Analysis of Data From Individuals at Least 60 Years of Age." *Topics in Geriatric Rehabilitation* 22(1):70–77.
- Bohannon, Richard W. 2019. "Minimal Clinically Important Difference for Grip Strength: A Systematic Review." *Journal of Physical Therapy Science* 31(1):75–78.
- Bootsma, M., C. A. Swenne, M. J. A. Janssen, V. Manger Cats, and M. J. Schalijs. 2003. "Heart Rate Variability and Sympathovagal Balance: Pharmacological Validation." *Netherlands Heart Journal* 11(6):250–59.
- Borresen, Jill, and Michael I. Lambert. 2008. "Autonomic Control of Heart Rate during and after Exercise: Measurements and Implications for Monitoring Training Status." *Sports Medicine* 38(8):633–46.
- Bottomley, A. 2002. "The Cancer Patient and Quality of Life." *The Oncologist* 7(2):120–25.
- Bourgeois-Guérin, Valérie. 2013. "Un Corps Éprouvé : La Souffrance et l'expérience Du Corps Chez Les Femmes Âgées Atteintes d'un Cancer Incurable1." *Recherches Féministes* 26(1):151–70.
- Bourke, Liam, KE Homer, MA Thaha, Liz Steed, Derek J. Rosario, KA Robb, JM Saxton, and SJC Taylor. 2014. "Interventions to Improve Exercise Behaviour in Sedentary People Living with and beyond Cancer: A Systematic Review." *British Journal of Cancer* 110(4):831–41.
- Bouvier, AM, B. Trétarre, P. Delafosse, P. Grosclaude, and K. Jehannin-Ligier. 2018. "Stade Au Diagnostic Des Cancers Du Sein, Du Côlon et Du Rectum-Étude Réalisée à Partir Des Re-Gistres Des Cancers Du Réseau FRANCIM." *Programme Partenarial Francim/HCL/SPFrance/INCa*.
- Buchheit, Martin, Chantal Simon, Antoine Uranio Viola, Stephane Doutreleau, Francois Piquard, and Gabrielle Brandenberger. 2004. "Heart Rate Variability in Sportive Elderly: Relationship with Daily Physical Activity." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 36(4):601–5.
- Campo, E., S. H. Swerdlow, N. L. Harris, S. Pileri, H. Stein, and E. S. Jaffe. 2011. "The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and beyond: Evolving Concepts and Practical Applications." *Blood* 117(19):5019–32.

- Campos, MPO, BJ Hassan, R. Riechelmann, and Auro Del Giglio. 2011. "Cancer-Related Fatigue: A Practical Review." *Annals of Oncology* 22(6):1273–79.
- Carlson, LE, D. Smith, J. Russell, C. Fibich, and T. Whittaker. 2006. "Individualized Exercise Program for the Treatment of Severe Fatigue in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplant: A Pilot Study." *Bone Marrow Transplantation* 37(10):945–54.
- Caro-Morán, Elena, Carolina Fernández-Lao, Noelia Galiano-Castillo, Irene Cantarero-Villanueva, Manuel Arroyo-Morales, and Lourdes Díaz-Rodríguez. 2016. "Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study." *Biological Research For Nursing* 18(1):43–49.
- Carroll, Brendan T., Roger G. Kathol, Russell Noyes, Tina G. Wald, and Gerald H. Clamon. 1993. "Screening for Depression and Anxiety in Cancer Patients Using the Hospital Anxiety and Depression Scale." *General Hospital Psychiatry* 15(2):69–74.
- Caspersen, Carl J., Kenneth E. Powell, and Gregory M. Christenson. 1985. "Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research." *Public Health Rep* 100(2):126–31.
- Celik, Atac, Pelin Aytan, Huseyin Dursun, Fatih Koc, Kerem Ozbek, Mustafa Sagcan, Hasan Kadi, Koksai Ceyhan, Orhan Onalan, and Ersel Onrat. 2011. "Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Hypothyroidism before and after Treatment." *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 16(4):344–50.
- Cella, David, A. Peterman, S. Passik, P. Jacobsen, and W. Breitbart. 1998. "Progress toward Guidelines for the Management of Fatigue." *Oncology (Williston Park, NY)* 12(11A):369–77.
- Cevese, Antonio, Giosuè Gulli, Enrico Polati, Leonardo Gottin, and Renato Grasso. 2001. "Baroreflex and Oscillation of Heart Period at 0.1 Hz Studied by α -Blockade and Cross-Spectral Analysis in Healthy Humans." *The Journal of Physiology* 531(1):235–44.
- Chabner, Bruce A., and Thomas G. Roberts Jr. 2005. "Chemotherapy and the War on Cancer." *Nature Reviews Cancer* 5(1):65.
- Chalmers, John A., Daniel S. Quintana, Maree J. Anne Abbott, and Andrew H. Kemp. 2014. "Anxiety Disorders Are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis." *Frontiers in Psychiatry* 5.
- Chang, Pi-Hua, Yeur-Hur Lai, Shiow-Ching Shun, Lih-Ying Lin, Mei-Ling Chen, Youngsen Yang, Jen-Chen Tsai, Guey-Shiun Huang, and Sue-Yueh Cheng. 2008. "Effects of a Walking Intervention on Fatigue-Related Experiences of Hospitalized Acute Myelogenous Leukemia Patients Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial." *Journal of Pain and Symptom Management* 35(5):524–34.
- Chiorazzi, Nicholas, Kanti R. Rai, and Manlio Ferrarini. 2005. "Chronic Lymphocytic Leukemia." *New England Journal of Medicine* 352(8):804–15.
- Christensen, Niels J., Martina Heer, Krassimira Ivanova, and Peter Norsk. 2005. "Sympathetic Nervous Activity Decreases during Head-down Bed Rest but Not during Microgravity." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 99(4):1552–57.

- Chrousos, George P. 2009. "Stress and Disorders of the Stress System." *Nature Reviews Endocrinology* 5(7):374–81.
- Climov, D., C. Lysy, S. Berteau, J. Dutrannois, H. Dereppe, C. Brohet, and J. Melin. 2014. "Biofeedback on Heart Rate Variability in Cardiac Rehabilitation: Practical Feasibility and Psycho-Physiological Effects." *Acta Cardiologica* (3):299–307.
- Cohen, Lorenzo, Carla Warneke, Rachel T. Fouladi, M. Alma Rodriguez, and Alejandro Chaoul-Reich. 2004. "Psychological Adjustment and Sleep Quality in a Randomized Trial of the Effects of a Tibetan Yoga Intervention in Patients with Lymphoma." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 100(10):2253–60.
- Coleman, Elizabeth Ann, Sharon Coon, Julie Hall-Barrow, Kathy Richards, David Gaylor, and Beth Stewart. 2003. "Feasibility of Exercise during Treatment for Multiple Myeloma." *Cancer Nursing* 26(5):410–19.
- Conroy, T. 2006. "La qualité de vie: un élément dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique?" *Oncologie* 8(5):477–82.
- Convertino, V. A. 1983. "Heart Rate and Sweat Rate Responses Associated with Exercise-Induced Hypervolemia." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 15(1):77–82.
- Convertino, V. A., J. L. Polet, K. A. Engelke, G. W. Hoffer, L. D. Lane, and C. G. Blomqvist. 1995. "Increased Beta-Adrenergic Responsiveness Induced by 14 Days Exposure to Simulated Microgravity." *Journal of Gravitational Physiology: A Journal of the International Society for Gravitational Physiology* 2(1):P66-67.
- Cooley, Mary E., and Mary Lou Siefert. 2016. "Assessment of Multiple Co-Occurring Cancer Symptoms in the Clinical Setting." *Seminars in Oncology Nursing* 32(4):361–72.
- Copelan, Edward A. 2006. "Hematopoietic Stem-Cell Transplantation." *The New England Journal of Medicine* 14.
- Coumbe, Ben G. T., and John D. Groarke. 2018. "Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer." *Current Cardiology Reports* 20(8):69.
- Courneya, Kerry S. 2003. "Exercise in Cancer Survivors: An Overview of Research." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 35(11):1846–52.
- Courneya, Kerry S., John R. Mackey, and Donald C. McKenzie. 2002. "Exercise for Breast Cancer Survivors: Research Evidence and Clinical Guidelines." *The Physician and Sportsmedicine* 30(8):33–42.
- Courneya, Kerry S., Donald C. McKenzie, John R. Mackey, Karen Gelmon, Christine M. Friedenreich, Yutaka Yasui, Robert D. Reid, Diane Cook, Diana Jespersen, and Carolyn Proulx. 2013. "Effects of Exercise Dose and Type during Breast Cancer Chemotherapy: Multicenter Randomized Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 105(23):1821–32.
- Courneya, Kerry S., Christopher M. Sellar, Clare Stevinson, Margaret L. McNeely, Carolyn J. Peddle, Christine M. Friedenreich, Keith Tankel, Sanraj Basi, Neil Chua, and Alex Mazurek. 2009. "Randomized Controlled Trial of the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma Patients." *J Clin Oncol* 27(27):4605–12.

- Crosswell, Alexandra D., Kimberly G. Lockwood, Patricia A. Ganz, and Julianne E. Bower. 2014. "Low Heart Rate Variability and Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors." *Psychoneuroendocrinology* 45:58–66.
- Cunningham, Beth Ann, Gene Morris, Carrie L. Cheney, Nancy Buerger, Sandra N. Aker, and Polly Lenssen. 1986. "Effects of Resistive Exercise on Skeletal Muscle in Marrow Transplant Recipients Receiving Total Parenteral Nutrition." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 10(6):558–63.
- Curt, G. A. 2000. "The Impact of Fatigue on Patients with Cancer: Overview of FATIGUE 1 and 2." *The Oncologist* 5(90002):9–12.
- Dart, Anthony M., Xiao-Jun Du, and Bronwyn A. Kingwell. 2002. "Gender, Sex Hormones and Autonomic Nervous Control of the Cardiovascular System." *Cardiovascular Research* 53(3):678–87.
- Dault, Mylène Claude, and Claude Dugas. 2002. "Evaluation of a Specific Balance and Coordination Programme for Individuals with a Traumatic Brain Injury." *Brain Injury* 16(3):231–44.
- De Chazal, Philip, Conor Heneghan, Elaine Sheridan, Richard Reilly, Philip Nolan, and Mark O'Malley. 2003. "Automated Processing of the Single-Lead Electrocardiogram for the Detection of Obstructive Sleep Apnoea." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 50(6):686–96.
- De Couck, M., and Y. Gidron. 2013. "Norms of Vagal Nerve Activity, Indexed by Heart Rate Variability, in Cancer Patients." *Cancer Epidemiology* 37(5):737–41.
- De Souza, Liliane Appratto, Janaina Barcellos Ferreira, Andressa Silveira de Oliveira Schein, Daniela Ravizzoni Dartora, Adenauer Girardi Casali, Catharina M. Carvalho Scassola, Eleonora Tobaldini, Nicola Montano, Stefano Guzzetti, Alberto Porta, Maria Claudia Irigoyen, and Karina Rabello Casali. 2018. "Optimization of Vagal Stimulation Protocol Based on Spontaneous Breathing Rate." *Frontiers in Physiology* 9:1341.
- deBoer, R. W., J. M. Karemaker, and J. Strackee. 1987. "Hemodynamic Fluctuations and Baroreflex Sensitivity in Humans: A Beat-to-Beat Model." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 253(3):H680–89.
- De Couck, Marijke, Boris Mravec, and Yori Gidron. 2012. "You May Need the Vagus Nerve to Understand Pathophysiology and to Treat Diseases." *Clinical Science* 122(7):323–28.
- Defossez, Gautier, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, Patricia Delafosse, Florence Molinié, Anne-Sophie Woronoff, and Anne-Marie Bouvier. 2019. "Estimations Nationales de l'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Métropolitaine Entre 1990 et 2018." *Synthèse. Saint-Maurice: Santé Publique France*.
- Dekker, Jacqueline M., Richard S. Crow, Aaron R. Folsom, Peter J. Hannan, Duanping Liao, Cees A. Swenne, and Evert G. Schouten. 2000. "Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Several Causes: The ARIC Study." *Circulation* 102(11):1239–44.
- Denver, John W., Shawn F. Reed, and Stephen W. Porges. 2007. "Methodological Issues in the Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia." *Biological Psychology* 74(2):286–94.

- Dick, Thomas E., and Kendall F. Morris. 2004. "Quantitative Analysis of Cardiovascular Modulation in Respiratory Neural Activity: Quantifying Cardiovascular Modulated Activity." *The Journal of Physiology* 556(3):959–70.
- Diebold, Jacques, Thierry Molina, Agnès Le Tourneau, and Josée Audouin. 2008. "Hémopathies Malignes: Définition et Différentes Variétés Selon La Classification de l'OMS 2001." *Revue Francophone Des Laboratoires* 2008(398):65–71.
- Dimeo, F., H. Bertz, J. Finke, S. Fetscher, R. Mertelsmann, and J. Keul. 1996. "An Aerobic Exercise Program for Patients with Haematological Malignancies after Bone Marrow Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 18(6):1157–60.
- Dimeo, F., R. D. Stieglitz, U. Novelli-Fischer, S. Fetscher, R. Mertelsmann, and J. Keul. 1997. "Correlation between Physical Performance and Fatigue in Cancer Patients." *Annals of Oncology* 8(12):1251–55.
- Dimeo, Fernando C., Rolf-Dieter Stieglitz, Ulrike Novelli-Fischer, Sebastian Fetscher, and Joseph Keul. 1999. "Effects of Physical Activity on the Fatigue and Psychologic Status of Cancer Patients during Chemotherapy." *Cancer* 85(10):2273–77.
- Dixon, E. M., M. V. Kamath, N. McCartney, and E. L. Fallen. 1992. "Neural Regulation of Heart Rate Variability in Endurance Athletes and Sedentary Controls." *Cardiovascular Research* 26(7):713–19.
- Döhner, Hartmut, Daniel J. Weisdorf, and Clara D. Bloomfield. 2015. "Acute Myeloid Leukemia." *New England Journal of Medicine* 373(12):1136–52.
- Duberg, Ann-Sofi, Marie Nordström, Anna Törner, Olle Reichard, Reinhild Strauss, Ragnhild Janzon, Erik Bäck, and Karl Ekdahl. 2005. "Non-Hodgkin's Lymphoma and Other Nonhepatic Malignancies in Swedish Patients with Hepatitis C Virus Infection." *Hepatology* 41(3):652–59.
- Duijts, Saskia FA, Mizja M. Faber, Hester SA Oldenburg, Marc van Beurden, and Neil K. Aaronson. 2011. "Effectiveness of Behavioral Techniques and Physical Exercise on Psychosocial Functioning and Health-related Quality of Life in Breast Cancer Patients and Survivors—a Meta-analysis." *Psycho-Oncology* 20(2):115–26.
- Dumith, Samuel C., Pedro C. Hallal, Rodrigo S. Reis, and Harold W. Kohl. 2011. "Worldwide Prevalence of Physical Inactivity and Its Association with Human Development Index in 76 Countries." *Preventive Medicine* 53(1–2):24–28.
- Eckberg, Dwain L. 2009. "Point:Counterpoint: Respiratory Sinus Arrhythmia Is Due to a Central Mechanism vs. Respiratory Sinus Arrhythmia Is Due to the Baroreflex Mechanism." *Journal of Applied Physiology* 106(5):1740–42.
- Edgell, Heather, Kathryn A. Zuj, Danielle K. Greaves, J. Kevin Shoemaker, Marc-Antoine Custaud, Pascaline Kerbeci, Phillipe Arbeille, and Richard L. Hughson. 2007. "WISE-2005: Adrenergic Responses of Women Following 56-Days, 6 Degrees Head-down Bed Rest with or without Exercise Countermeasures." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 293(6):R2343-2352.
- Edwards, Stephen D. 2015. "HeartMath: A Positive Psychology Paradigm for Promoting Psychophysiological and Global Coherence." *Journal of Psychology in Africa* 25(4):367–74.

- Elghozi, Jean-Luc, and Claude Julien. 2007. "Sympathetic Control of Short-Term Heart Rate Variability and Its Pharmacological Modulation." *Fundamental & Clinical Pharmacology* 21(4):337–47.
- Elstad, M. 2012. "Respiratory Variations in Pulmonary and Systemic Blood Flow in Healthy Humans." *Acta Physiologica* 205(3):341–48.
- Epstein, M. A., B. G. Achong, and Y. M. Barr. 1964. "VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA." *The Lancet* 283(7335):702–3.
- Ewing, D. J., I. W. Campbell, and B. F. Clarke. 1976. "MORTALITY IN DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY." *The Lancet* 307(7960):601–3.
- Fagundes, Christopher P., David M. Murray, Beom Seuk Hwang, Jean-Philippe Gouin, Julian F. Thayer, John J. Sollers, Charles L. Shapiro, William B. Malarkey, and Janice K. Kiecolt-Glaser. 2011. "Sympathetic and Parasympathetic Activity in Cancer-Related Fatigue: More Evidence for a Physiological Substrate in Cancer Survivors." *Psychoneuroendocrinology* 36(8):1137–47.
- Fairey, Adrian S., Kerry S. Courneya, Catherine J. Field, Gordon J. Bell, Lee W. Jones, and John R. Mackey. 2003. "Effects of Exercise Training on Fasting Insulin, Insulin Resistance, Insulin-like Growth Factors, and Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 12(8):721–27.
- Fairey, Adrian S., Kerry S. Courneya, Catherine J. Field, and John R. Mackey. 2002. "Physical Exercise and Immune System Function in Cancer Survivors: A Comprehensive Review and Future Directions." *Cancer* 94(2):539–51.
- Fatissou, Julien, Victor Oswald, and François Lalonde. 2016. "Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart Rate Variability: An Extended Literature Overview." *Heart International* 11(1):e32.
- Faucher, Catherine, Catherine Adam, Nelly Bancillon, Elisabeth Bertrand, Fabienne Colledani, Eva de Berranger, Virginie Denis, Isabelle Girard, Fati Hamzy, and Noureddine Loukili. 2019. "Unité de Greffe: Recommandations de La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)." *Bulletin Du Cancer* 106(1):S1–9.
- Favier, François, Isabelle Jaussent, Nathalie Le Moullec, Xavier Debussche, Marie-Claude Boyer, Jean-Claude Schwager, Laure Papoz, and REDIA Study Group. 2005. "Prevalence of Type 2 Diabetes and Central Adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study." *Diabetes Research and Clinical Practice* 67(3):234–42.
- Feinberg, Andrew P., and Benjamin Tycko. 2004. "The History of Cancer Epigenetics." *Nature Reviews Cancer* 4(2):143–53.
- Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. 2015. "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012." *International Journal of Cancer* 136(5):E359-386.
- Fleisher, L. A., S. M. Frank, D. I. Sessler, C. Cheng, T. Matsukawa, and C. A. Vannier. 1996. "Thermoregulation and Heart Rate Variability." *Clinical Science (London, England: 1979)* 90(2):97–103.

- Flierl, Michael A., Daniel Rittirsch, Brian A. Nadeau, Anthony J. Chen, J. Vidya Sarma, Firas S. Zetoune, Stephanie R. McGuire, Rachel P. List, Danielle E. Day, L. Marco Hoesel, Hongwei Gao, Nico Van Rooijen, Markus S. Huber-Lang, Richard R. Neubig, and Peter A. Ward. 2007. "Phagocyte-Derived Catecholamines Enhance Acute Inflammatory Injury." *Nature* 449(7163):721–25.
- Folley, Jarrett H., Wayne Borges, and Takuso Yamawaki. 1952. "Incidence of Leukemia in Survivors of the Atomic Bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan." *The American Journal of Medicine* 13(3):311–21.
- Fondation ARC, and INCa. 2013. *Rôle Du Microenvironnement Dans La Tumorigenèse et La Progression Tumorale*. Boulogne-Billancourt: La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'INCa.
- Fonoberova, Maria, Igor Mezić, Jennifer F. Buckman, Vladimir A. Fonoberov, Adriana Mezić, Evgeny G. Vaschillo, Eun-Young Mun, Bronya Vaschillo, and Marsha E. Bates. 2014. "A Computational Physiology Approach to Personalized Treatment Models: The Beneficial Effects of Slow Breathing on the Human Cardiovascular System." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 307(7):H1073–91.
- Fonseca, Diogo S., Alessandro Beda, Antonio M. F. L. Miranda de Sá, and David M. Simpson. 2013. "Gain and Coherence Estimates between Respiration and Heart-Rate: Differences between Inspiration and Expiration." *Autonomic Neuroscience* 178(1–2):89–95.
- Foreman, Robert D., and Chao Qin. 2007. "Spinothalamic Tract Neurons, Visceral Input." *Encyclopedia of Pain* 2294–96.
- Franklin, Deborah Julie. 2007. "Cancer Rehabilitation: Challenges, Approaches, and New Directions." *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 18(4):899–924.
- Friedberg, Errol C. 2003. "DNA Damage and Repair." *Nature* 421(6921):436–40.
- Friedenreich, Christine M., and Marla R. Orenstein. 2002. "Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms." *The Journal of Nutrition* 132(11):3456S–3464S.
- Gabory, Anne, Linda Attig, and Claudine Junien. 2011. "Developmental Programming and Epigenetics." *The American Journal of Clinical Nutrition* 94(suppl_6):1943S–1952S.
- Gentile, S., J. C. DELAROZIÈRE, F. Favre, R. Sambuc, and J. L. San Marco. 2003. "Validation of the French 'Multidimensional Fatigue Inventory' (MFI 20)." *European Journal of Cancer Care* 12(1):58–64.
- Gevirtz, Richard. 2013. "The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications." *Biofeedback* 41(3):110–20.
- Giardino, Nicholas D., Robb W. Glenny, Soo Borson, and Leighton Chan. 2003. "Respiratory Sinus Arrhythmia Is Associated with Efficiency of Pulmonary Gas Exchange in Healthy Humans." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 284(5):H1585–91.
- Giardino, Nicholas D., Paul M. Lehrer, and Robert Edelberg. 2002. "Comparison of Finger Plethysmograph to ECG in the Measurement of Heart Rate Variability." *Psychophysiology* 39(2):246–53.
- Giese-Davis, Janine, Frank H. Wilhelm, Rie Tamagawa, Oxana Palesh, Eric Neri, C. Barr Taylor, Helena C. Kraemer, and David Spiegel. 2015. "Higher Vagal Activity as Related to Survival in Patients

- with Advanced Breast Cancer: An Analysis of Autonomic Dysregulation." *Psychosomatic Medicine* 77(4):346–55.
- Ginsberg, Jay P., Melanie E. Berry, and Donald A. Powell. 2010. "Cardiac Coherence and Posttraumatic Stress Disorder in Combat Veterans." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 16(4):52–60.
- Goessl, V. C., J. E. Curtiss, and S. G. Hofmann. 2017. "The Effect of Heart Rate Variability Biofeedback Training on Stress and Anxiety: A Meta-Analysis." *Psychological Medicine* 1–9.
- Granger, Catherine L., Bronwen Connolly, Linda Denehy, Nicholas Hart, Phillip Antippa, Kuan-Yin Lin, and Selina M. Parry. 2017. "Understanding Factors Influencing Physical Activity and Exercise in Lung Cancer: A Systematic Review." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25(3):983–99.
- Greenberg, Benjamin R., Elizabeth F. Grossman, Gregory Bolwell, Alison K. Reynard, Nathan A. Pennell, Christine S. Moravec, and Michael G. McKee. 2015. "Biofeedback Assisted Stress Management in Patients with Lung Cancer: A Feasibility Study." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 40(3):201–8.
- Gremeaux, Vincent, Odile Troisgros, Sylvie Benaïm, Armelle Hannequin, Yves Laurent, Jean-Marie Casillas, and Charles Benaïm. 2011. "Determining the Minimal Clinically Important Difference for the Six-Minute Walk Test and the 200-Meter Fast-Walk Test During Cardiac Rehabilitation Program in Coronary Artery Disease Patients After Acute Coronary Syndrome." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 92(4):611–19.
- Grossman, P., F. H. Wilhelm, and M. Spoerle. 2004. "Respiratory Sinus Arrhythmia, Cardiac Vagal Control, and Daily Activity." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 287(2):H728–34.
- Grossman, Paul, and Edwin W. Taylor. 2007. "Toward Understanding Respiratory Sinus Arrhythmia: Relations to Cardiac Vagal Tone, Evolution and Biobehavioral Functions." *Biological Psychology* 74(2):263–85.
- Groves, Duncan A., and Verity J. Brown. 2005. "Vagal Nerve Stimulation: A Review of Its Applications and Potential Mechanisms That Mediate Its Clinical Effects." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29(3):493–500.
- Grukke, N., C. Albani, and H. Bailer. 2012. "Quality of Life in Patients before and after Haematopoietic Stem Cell Transplantation Measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30." *Bone Marrow Transplantation* 47(4):473–82.
- Guillot, B., D. Bessis, and O. Dereure. 2004. "Mucocutaneous Side Effects of Antineoplastic Chemotherapy." *Expert Opinion on Drug Safety* 3(6):579–87.
- Guo, Ying, Shalini Koshy, David Hui, J. Lynn Palmer, Ki Shin, Mehtap Bozkurt, and Syed Wamique Yusuf. 2015. "Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients with Cancer." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 32(6):516–20.
- Guyenet, Patrice G. 2006. "The Sympathetic Control of Blood Pressure." *Nature Reviews. Neuroscience* 7(5):335–46.

- Guzzetti, S., M. G. Signorini, C. Cogliati, S. Mezzetti, A. Porta, S. Cerutti, and A. Malliani. 1996. "Non-Linear Dynamics and Chaotic Indices in Heart Rate Variability of Normal Subjects and Heart-Transplanted Patients." *Cardiovascular Research* 31(3):441–46.
- Hallman, David M., Erik M. G. Olsson, Bo von Schéele, Lennart Melin, and Eugene Lyskov. 2011. "Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Subjects with Stress-Related Chronic Neck Pain: A Pilot Study." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 36(2):71–80.
- van Haren, I. E. P. M., H. Timmerman, C. M. Potting, N. M. A. Blijlevens, J. B. Staal, and M. W. G. Nijhuis-van der Sanden. 2013. "Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials." *Physical Therapy* 93(4):514–28.
- Hastings, Jeffrey L., Felix Krainski, Peter G. Snell, Eric L. Pacini, Manish Jain, Paul S. Bhella, Shigeki Shibata, Qi Fu, M. Dean Palmer, and Benjamin D. Levine. 2012. "Effect of Rowing Ergometry and Oral Volume Loading on Cardiovascular Structure and Function during Bed Rest." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 112(10):1735–43.
- Haute Autorité de Santé. 2011. "Développement de La Prescription de Thérapeutiques Non Médicamenteuses Validées." *Paris: HAS Edition*.
- Hayano, Junichiro, Fumihiko Yasuma, Akiyoshi Okada, Seiji Mukai, and Takao Fujinami. 1996. "Respiratory Sinus Arrhythmia: A Phenomenon Improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency." *Circulation* 94(4):842–47.
- Hayano, Junichiro, and Emi Yuda. 2019. "Pitfalls of Assessment of Autonomic Function by Heart Rate Variability." *Journal of Physiological Anthropology* 38(1):3.
- Hayes, S., P. S. W. Davies, T. Parker, and J. Bashford. 2003. "Total Energy Expenditure and Body Composition Changes Following Peripheral Blood Stem Cell Transplantation and Participation in an Exercise Programme." *Bone Marrow Transplantation* 31(5):331–38.
- Hayes, Sandra, PSW Davies, Tony Parker, J. Bashford, and Beth Newman. 2004. "Quality of Life Changes Following Peripheral Blood Stem Cell Transplantation and Participation in a Mixed-Type, Moderate-Intensity, Exercise Program." *Bone Marrow Transplantation* 33(5):553–58.
- Hays, Ron D., and Leo S. Morales. 2001. "The RAND-36 Measure of Health-Related Quality of Life." *Annals of Medicine* 33(5):350–57.
- Heinonen, Heikki, Liisa Volin, Michael A. Zevon, Antti Uutela, Chris Barrick, and Tapani Ruutu. 2005. "Stress among Allogeneic Bone Marrow Transplantation Patients." *Patient Education and Counseling* 56(1):62–71.
- Hesketh, Paul J. 2008. "Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting." *New England Journal of Medicine* 358(23):2482–94.
- Hirsch, J. A., and B. Bishop. 1981. "Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 241(4):H620–29.
- Hoijmakers, Jan H. J. 2001. "Genome Maintenance Mechanisms for Preventing Cancer." *Nature* 411(6835):366–74.

- Hofmann, Wolf-K., and H. Phillip Koeffler. 2005. "Myelodysplastic Syndrome." *Annu. Rev. Med.* 56:1–16.
- Hon, E. H., and S. T. Lee. 1963. "ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 87:814–26.
- Houlston, Richard S., and Julian Peto. 2004. "The Search for Low-Penetrance Cancer Susceptibility Alleles." *Oncogene* 23(38):6471–76.
- Hrushesky, W. J., D. Fader, O. Schmitt, and V. Gilbertsen. 1984. "The Respiratory Sinus Arrhythmia: A Measure of Cardiac Age." *Science (New York, N.Y.)* 224(4652):1001–4.
- Hughson, Richard L., and J. Kevin Shoemaker. 2015. "Autonomic Responses to Exercise: Deconditioning/Inactivity." *Autonomic Neuroscience* 188:32–35.
- Ibrahim, Ezzeldin M., and Abdelaziz Al-Homaidh. 2011. "Physical Activity and Survival after Breast Cancer Diagnosis: Meta-Analysis of Published Studies." *Medical Oncology* 28(3):753–65.
- INCa. 2017. "Bénéfices de l'activité Physique Pendant et Après Cancer: Des Connaissances Scientifiques Aux Repères Pratiques." *Oncologie* 19(3–4):95–107.
- INCa. 2019. "Les Cancers En France. L'essentiel Des Faits et Chiffres. Edition 2019."
- Iop, A., AM Manfredi, and S. Bonura. 2004. "Fatigue in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: An Analysis of Published Studies." *Annals of Oncology* 15(5):712–20.
- Jaffe, R. S., D. L. Fung, and K. H. Behrman. 1994. "Optimal Frequency Ranges for Extracting Information on Autonomic Activity from the Heart Rate Spectrogram." *Journal of the Autonomic Nervous System* 46(1–2):37–46.
- Jan, Badar U., Susette M. Coyle, Leo O. Oikawa, Shou-En Lu, Steve E. Calvano, Paul M. Lehrer, and Stephen F. Lowry. 2009. "Influence of Acute Epinephrine Infusion on Endotoxin Induced Parameters of Heart Rate Variability: A Randomized Controlled Trial." *Annals of Surgery* 249(5):750–56.
- Janin, N. 1994. "Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques." *La Revue de Médecine Interne* 15(12):821–29.
- Jarden, M., M. T. Baadsgaard, D. J. Hovgaard, E. Boesen, and L. Adamsen. 2009. "A Randomized Trial on the Effect of a Multimodal Intervention on Physical Capacity, Functional Performance and Quality of Life in Adult Patients Undergoing Allogeneic SCT." *Bone Marrow Transplantation* 43(9):725–37.
- Jenq, Robert R., and Marcel RM Van den Brink. 2010. "Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Individualized Stem Cell and Immune Therapy of Cancer." *Nature Reviews Cancer* 10(3):213.
- Jin, Jie, Mengxia Yu, Chao Hu, Li Ye, Lili Xie, Jin Jin, Feifei Chen, and Hongyan Tong. 2014. "Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls." *PLoS One* 9(10).

- Jourde-Chiche, N., B. Dussol, and L. Daniel. 2010. "Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique." *La Revue de Médecine Interne* 31(10):685–96.
- Kannankeril, Prince J., Francis K. Le, Alan H. Kadish, and Jeffrey J. Goldberger. 2004. "Parasympathetic Effects on Heart Rate Recovery after Exercise." *Journal of Investigative Medicine* 52(6):394–401.
- Karavidas, Maria Katsamanis, Paul M. Lehrer, Evgeny Vaschillo, Bronya Vaschillo, Humberto Marin, Steven Buyske, Igor Malinovsky, Diane Radvanski, and Afton Hassett. 2007. "Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 32(1):19–30.
- Kaufmann, Scott H., and William C. Earnshaw. 2000. "Induction of Apoptosis by Cancer Chemotherapy." *Experimental Cell Research* 256(1):42–49.
- Kawada, T., Y. Ikeda, M. Sugimachi, T. Shishido, O. Kawaguchi, T. Yamazaki, J. Alexander, and K. Sunagawa. 1996. "Bidirectional Augmentation of Heart Rate Regulation by Autonomic Nervous System in Rabbits." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 271(1):H288–95.
- Kemp, Andrew H., Daniel S. Quintana, Marcus A. Gray, Kim L. Felmingham, Kerri Brown, and Justine M. Gatt. 2010. "Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis." *Biological Psychiatry* 67(11):1067–1074.
- Kenfield, Stacey A., Meir J. Stampfer, Edward Giovannucci, and June M. Chan. 2011. "Physical Activity and Survival after Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-up Study." *Journal of Clinical Oncology* 29(6):726.
- Keogh, F., J. O’Riordan, C. McNamara, C. Duggan, and SR McCann. 1998. "Psychosocial Adaptation of Patients and Families Following Bone Marrow Transplantation: A Prospective, Longitudinal Study." *Bone Marrow Transplantation* 22(9):905–11.
- Kerschman-Schindl, Katharina, Günther Wiesinger, Andrea Zauner-Dungl, Josef Kollmitzer, Veronika Fialka-Moser, and Michael Quittan. 2002. "Step Aerobic vs. Cycle Ergometer Training: Effects on Aerobic Capacity, Coordinative Tasks, and Pleasure in Untrained Adults--a Randomized Controlled Trial." *Wiener Klinische Wochenschrift* 114(23–24):992–98.
- Ketch, Terry, Italo Biaggioni, RoseMarie Robertson, and David Robertson. 2002. "Four Faces of Baroreflex Failure: Hypertensive Crisis, Volatile Hypertension, Orthostatic Tachycardia, and Malignant Vagotonia." *Circulation* 105(21):2518–23.
- Khan, Karim M., Angela M. Thompson, Steven N. Blair, James F. Sallis, Kenneth E. Powell, Fiona C. Bull, and Adrian E. Bauman. 2012. "Sport and Exercise as Contributors to the Health of Nations." *The Lancet* 380(9836):59–64.
- Kim, Do Hoon, Jeong A. Kim, Youn Seon Choi, Su Hyun Kim, June Young Lee, and Young Eun Kim. 2010. "Heart Rate Variability and Length of Survival in Hospice Cancer Patients." *Journal of Korean Medical Science* 25(8):1140.
- Kim, Sang-Dol, and Hee-Seung Kim. 2005. "Effects of a Relaxation Breathing Exercise on Fatigue in Haemopoietic Stem Cell Transplantation Patients." *Journal of Clinical Nursing* 14(1):51–55.

- Kingwell, B. A., A. M. Dart, G. L. Jennings, and P. I. Korner. 1992. "Exercise Training Reduces the Sympathetic Component of the Blood Pressure-Heart Rate Baroreflex in Man." *Clinical Science (London, England: 1979)* 82(4):357–62.
- Kloter, Evelyne, Katja Barrueto, Sabine D. Klein, Felix Scholkmann, and Ursula Wolf. 2018. "Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival – A Systematic Review." *Frontiers in Physiology* 9.
- Knips, Linus, Nils Bergenthal, Fiona Streckmann, Ina Monsef, Thomas Elter, and Nicole Skoetz. 2019. "Aerobic Physical Exercise for Adult Patients with Haematological Malignancies" edited by Cochrane Haematological Malignancies Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Knols, R. H., E. D. de Bruin, D. Uebelhart, G. Aufdemkampe, U. Schanz, F. Stenner-Liewen, F. Hitz, C. Taverna, and N. K. Aaronson. 2011. "Effects of an Outpatient Physical Exercise Program on Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Randomized Clinical Trial." *Bone Marrow Transplantation* 46(9):1245–55.
- Knols, Ruud, Neil K. Aaronson, Daniel Uebelhart, Jaap Fransen, and Geert Aufdemkampe. 2005. "Physical Exercise in Cancer Patients During and After Medical Treatment: A Systematic Review of Randomized and Controlled Clinical Trials." *Journal of Clinical Oncology* 23(16):3830–42.
- Kohn, Laurence, and Wendy Christiaens. 2014. "Les Méthodes de Recherches Qualitatives Dans La Recherche En Soins de Santé: Apports et Croyances." *Reflets et Perspectives de La Vie Économique* 53(4):67–82.
- Koizumi, Kiyomi, Naohito Terui, and Mark Kollai. 1985. "Effect of Cardiac Vagal and Sympathetic Nerve Activity on Heart Rate in Rhythmic Fluctuations." *Journal of the Autonomic Nervous System* 12(2–3):251–59.
- Korner, P. I. 1989. "Baroreceptor Resetting and Other Determinants of Baroreflex Properties in Hypertension." *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology. Supplement* 15:45–64.
- Kors, Jan A., Cees A. Swenne, and Karin H. Greiser. 2007. "Cardiovascular Disease, Risk Factors, and Heart Rate Variability in the General Population." *Journal of Electrocardiology* 40(1):S19–21.
- Kostler, W. J., M. Hejna, C. Wenzel, and C. C. Zielinski. 2001. "Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 51(5):290–315.
- Küppers, Ralf, Andreas Engert, and Martin-Leo Hansmann. 2012. "Hodgkin Lymphoma." *The Journal of Clinical Investigation* 122(10):3439–47.
- Laborde, Sylvain, Emma Mosley, and Julian F. Thayer. 2017. "Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting." *Frontiers in Psychology* 08.
- Lampert, Rachel, J. Douglas Bremner, Shaoyong Su, Andrew Miller, Forrester Lee, Faiz Cheema, Jack Goldberg, and Viola Vaccarino. 2008. "Decreased Heart Rate Variability Is Associated with Higher Levels of Inflammation in Middle-Aged Men." *American Heart Journal* 156(4):759.e1-759.e7.

- Lanfranchi, Paola A., and Virend K. Somers. 2002. "Arterial Baroreflex Function and Cardiovascular Variability: Interactions and Implications." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 283(4):R815-826.
- Larsen, P. D., Y. C. Tzeng, P. Y. W. Sin, and D. C. Galletly. 2010. "Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans during Spontaneous Respiration." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 174(1-2):111-18.
- Le Corroller-Soriano, Anne-Gaëlle, Laëtitia Malavolti, and Catherine Mermilliod. 2008. "La Vie Deux Ans Après Le Diagnostic de Cancer."
- Lee, SJ, FR Loberiza, JH Antin, T. Kirkpatrick, L. Prokop, EP Alyea, C. Cutler, VT Ho, PG Richardson, and RL Schlossman. 2005. "Routine Screening for Psychosocial Distress Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 35(1):77-83.
- Lee, Stephanie J., Fausto R. Loberiza, J. Douglas Rizzo, Robert J. Soiffer, Joseph H. Antin, and Jane C. Weeks. 2003. "Optimistic Expectations and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 9(6):389-96.
- Lehrer, Paul. 2013. "How Does Heart Rate Variability Biofeedback Work? Resonance, the Baroreflex, and Other Mechanisms." *Biofeedback* 41(1):26-31.
- Lehrer, Paul M., and Richard Gevirtz. 2014. "Heart Rate Variability Biofeedback: How and Why Does It Work?" *Frontiers in Psychology* 5.
- Lehrer, Paul M., Evgeny Vaschillo, Bronya Vaschillo, Shou-En Lu, Dwain L. Eckberg, Robert Edelberg, Weichung Joe Shih, Yong Lin, Tom A. Kuusela, Kari U. O. Tahvanainen, and Robert M. Hamer. 2003. "Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow." *Psychosomatic Medicine* 65(5):796-805.
- Lehrer, Paul M., Evgeny Vaschillo, Bronya Vaschillo, Shou-En Lu, Anthony Scardella, Mahmood Siddique, and Robert H. Habib. 2004. "Biofeedback Treatment for Asthma." *Chest Journal* 126(2):352-361.
- Lehrer, Paul, Bronya Vaschillo, Terri Zucker, Jessica Graves, Maria Katsamanis, Milisylaris Aviles, and Frederick Wamboldt. 2013. "Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training." *Biofeedback* 41(3):98-109.
- Leicht, Anthony S., David A. Hirning, and Graham D. Allen. 2003. "Heart Rate Variability and Endogenous Sex Hormones during the Menstrual Cycle in Young Women." *Experimental Physiology* 88(3):441-446.
- Leitzmann, Michael F., Yikyung Park, Aaron Blair, Rachel Ballard-Barbash, Traci Mouw, Albert R. Hollenbeck, and Arthur Schatzkin. 2007. "Physical Activity Recommendations and Decreased Risk of Mortality." *Archives of Internal Medicine* 167(22):2453-60.
- Leplège, A. 1996. "Mesurer La Qualité de Vie Du Point de Vue Des Patients." *L'enseignement Philosophique* 46(4):23-37.
- Leplège, Alain. 1997. "The Problem of Quality of Life in Medicine." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 278(1):47.

- Leplège, Alain, and Christophe Debout. 2007. "Mesure de la qualité de vie et science des soins infirmiers." *Recherche en soins infirmiers* N° 88(1):18.
- Leplège, Alain, Emmanuel Ecosse, Angela Verdier, and Thomas V. Perneger. 1998. "The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation." *Journal of Clinical Epidemiology* 51(11):1013–23.
- Leplège, Alain, Jean François Schemann, Bah Diakité, Ousmane Touré, Emmanuel Ecosse, Yannick Jaffré, and Gérard Dumestre. 2006. "A New Condition Specific Quality of Life Measure for the Blind and the Partially Sighted in Sub-Saharan Africa, the IOTAQOL: Methodological Aspects of the Development Procedure." *Quality of Life Research* 15(8):1373–82.
- Lewalle, Philippe, Cécile Pochon, Mauricette Michallet, Pascal Turlure, Eolia Brissot, Catherine Paillard, Mathieu Puyade, Gabrielle Roth-Guepin, Ibrahim Yakoub-Agha, and Sylvain Chantepie. 2019. "Prophylaxie Des Infections Post-Allogreffe: Recommandations de La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)." *Bulletin Du Cancer* 106(1):S23–34.
- Liao, D., J. Cai, W. D. Rosamond, R. W. Barnes, R. G. Hutchinson, E. A. Whitsel, P. Rautaharju, and G. Heiss. 1997. "Cardiac Autonomic Function and Incident Coronary Heart Disease: A Population-Based Case-Cohort Study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study." *American Journal of Epidemiology* 145(8):696–706.
- Liberati, Alessandro, Douglas G. Altman, Jennifer Tetzlaff, Cynthia Mulrow, Peter C. Gøtzsche, John P. A. Ioannidis, Mike Clarke, P. J. Devereaux, Jos Kleijnen, and David Moher. 2009. "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Healthcare Interventions: Explanation and Elaboration." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 339:b2700.
- Lin, I. M., L. Y. Tai, and S. Y. Fan. 2014. "Breathing at a Rate of 5.5breaths per Minute with Equal Inhalation-to-Exhalation Ratio Increases Heart Rate Variability." *International Journal of Psychophysiology* 91(3):206–11.
- Lin, I. Mei, Sheng-Yu Fan, Cheng-Fang Yen, Yi-Chun Yeh, Tze-Chun Tang, Mei-Feng Huang, Tai-Ling Liu, Peng-Wei Wang, Huang-Chi Lin, Hsin-Yi Tsai, and Yu-Che Tsai. 2019. "Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder." *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 17(2):222–32.
- Linnarsson, D., J. Spaak, and P. Sundblad. 2006. "Baroreflex Impairment during Rapid Posture Changes at Rest and Exercise after 120 Days of Bed Rest." *European Journal of Applied Physiology* 96(1):37–45.
- Löbrich, Markus, and Jürgen Kiefer. 2006. "Assessing the Likelihood of Severe Side Effects in Radiotherapy." *International Journal of Cancer* 118(11):2652–56.
- Lorette, G., and L. Machet. 2001. "Lésions Cutanées Induites Par La Radiothérapie: Prévention, Traitements." *Cancer/Radiothérapie* 5:116s–20.
- Mackinnon, Starr, Richard Gevirtz, Rollin McCraty, and Milton Brown. 2013. "Utilizing Heartbeat Evoked Potentials to Identify Cardiac Regulation of Vagal Afferents During Emotion and Resonant Breathing." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 38(4):241–55.
- Malik, Marek. 1996a. "Heart Rate Variability." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1(2):151–181.

- Malik, Marek. 1996b. "Heart Rate Variability.: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use: Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1(2):151–81.
- Malliani, Alberto. 2000. *Principles of Cardiovascular Neural Regulation in Health and Disease*. Vol. 6. Springer Science & Business Media.
- Mancia, G., A. Groppelli, M. Di Rienzo, P. Castiglioni, and G. Parati. 1997. "Smoking Impairs Baroreflex Sensitivity in Humans." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 273(3):H1555–60.
- Marant-Micallef, Claire. 2018. "NOMBRE ET FRACTIONS DE CANCERS ATTRIBUABLES AU MODE DE VIE ET À L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015 : RÉSULTATS PRINCIPAUX / NUMBER AND FRACTIONS OF CANCERS ATTRIBUTABLE TO LIFESTYLE AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS IN METROPOLITAN FRANCE IN 2015: MAIN RESULTS." 7.
- Marieb, Elaine, and Guy Laurendeau. 2005. "Anatomie et Physiologie Humaine." *Adaptation de La 6^e Édition Américaine*.
- Martin, Patrice, and Pr Gilles Aulagner. 2009. "La Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques." *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 5(20):16–28.
- Martin, S., G. Neale, and M. Elia. 1985. "Factors Affecting Maximal Momentary Grip Strength." *Human Nutrition. Clinical Nutrition* 39(2):137–47.
- Masuo, Kazuko, Hideki Kawaguchi, Hiroshi Mikami, Toshio Ogihara, and Michael L. Tuck. 2003. "Serum Uric Acid and Plasma Norepinephrine Concentrations Predict Subsequent Weight Gain and Blood Pressure Elevation." *Hypertension* 42(4):474–80.
- Mbulaiteye, Sam M., Robert J. Biggar, James J. Goedert, and Eric A. Engels. 2003. "Immune Deficiency and Risk for Malignancy Among Persons with AIDS." *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 32(5):527–33.
- McCraty, Rollin, and Doc Childre. 2010. "Coherence: Bridging Personal, Social, and Global Health." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 16(4):10.
- McCraty, Rollin, and Maria A. Zayas. 2014. "Cardiac Coherence, Self-Regulation, Autonomic Stability, and Psychosocial Well-Being." *Frontiers in Psychology*.
- McNeely, M. L. 2006. "Effects of Exercise on Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Canadian Medical Association Journal* 175(1):34–41.
- Médigue, C., A. Girard, D. Laude, A. Monti, M. Wargon, and J. L. Elghozi. 2001. "Relationship between Pulse Interval and Respiratory Sinus Arrhythmia: A Time- and Frequency-Domain Analysis of the Effects of Atropine." *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* 441(5):650–55.
- Meirow, D., and D. Nugent. 2001. "The Effects of Radiotherapy and Chemotherapy on Female Reproduction." *Human Reproduction Update* 7(6):535–43.
- Mello, M., C. Tanaka, and F. L. Duley. 2003. "Effects of an Exercise Program on Muscle Performance in Patients Undergoing Allogeneic Bone Marrow Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 32(7):723–28.

- Ménoret, Marie, Mireille Becchio, Annie Tremblay, and Michel L'Heureux. 2010. "Vivre Avec Le Cancer." *Santé, Société et Solidarité* 9(1):87–96.
- Meyerhardt, Jeffrey A., Denise Heseltine, Donna Niedzwiecki, Donna Hollis, Leonard B. Saltz, Robert J. Mayer, James Thomas, Heidi Nelson, Renaud Whittom, and Alexander Hantel. 2006. "Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803." *J Clin Oncol* 24(22):3535–41.
- Milne, Helen M., Sandy Gordon, Andrew Guilfoyle, Karen E. Wallman, and Kerry S. Courneya. 2007. "Association between Physical Activity and Quality of Life among Western Australian Breast Cancer Survivors." *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer* 16(12):1059–68.
- Mishra, Shiraz I., Roberta W. Scherer, Paula M. Geigle, Debra R. Berlanstein, Ozlem Topaloglu, Carolyn C. Gotay, and Claire Snyder. 2012. "Exercise Interventions on Health-related Quality of Life for Cancer Survivors." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8).
- Modesti, Pietro Amedeo, Antonella Ferrari, Cristina Bazzini, and Maria Boddi. 2015. "Time Sequence of Autonomic Changes Induced by Daily Slow-Breathing Sessions." *Clinical Autonomic Research* 25(2):95–104.
- Monnereau, Alain, Zoé Uhry, Nadine Bossard, Anne Cowppli-Bony, Nicolas Voirin, and Patricia Delafosse. 2016. "Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies Malignes."
- Monsuez, Jean-Jacques, Jean-Christophe Charniot, Noëlle Vignat, and Jean-Yves Artigou. 2010. "Cardiac Side-Effects of Cancer Chemotherapy." *International Journal of Cardiology* 144(1):3–15.
- Moody, George B., Roger G. Mark, Andrea Zoccola, and Sara Mantero. 1985. "Derivation of Respiratory Signals from Multi-Lead ECGs." *Computers in Cardiology* 12(1985):113–16.
- Moolgavkar, Suresh H., and Alfred G. Knudson. 1981. "Mutation and Cancer: A Model for Human Carcinogenesis2." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 66(6):1037–52.
- Mosher, Catherine E., William H. Redd, Christine M. Rini, Jack E. Burkhalter, and Katherine N. DuHamel. 2009. "Physical, Psychological, and Social Sequelae Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review of the Literature." *Psycho-Oncology* 18(2):113–27.
- Mouroto, L., N. Tordi, S. Perrey, M. Bouhaddi, J. D. Rouillon, and J. Regnard. 2005. "Overall Increase in Heart Rate Variability after the Square-Wave Endurance Exercise Test Training." *Science & Sports* 20(2):83–90.
- Mouroto, Laurent, Malika Bouhaddi, Emmanuel Gandelin, Sylvie Cappelle, Nhu Uyen Nguyen, Jean-Pierre Wolf, Jean Denis Rouillon, Richard Hughson, and Jacques Regnard. 2007. "Conditions of Autonomic Reciprocal Interplay versus Autonomic Co-Activation: Effects on Non-Linear Heart Rate Dynamics." *Autonomic Neuroscience* 137(1–2):27–36.
- Nau, Konrad C., and William D. Lewis. 2008. "Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment." *American Family Physician* 78(7).
- Nevruz, Oral, Mehmet Yokusoglu, Mehmet Uzun, Sait Demirkol, Ferit Avcu, Oben Baysan, Cem Koz, Türker Cetin, Cemal Sag, Ali Ugur Ural, and Ersoy Isik. 2007. "Cardiac Autonomic Functions Are

- Altered in Patients with Acute Leukemia, Assessed by Heart Rate Variability." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 211(2):121–26.
- Newton, Julia L., John Allen, Simon Kerr, and David E. J. Jones. 2006. "Reduced Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity in Primary Biliary Cirrhosis." *Liver International* 26(2):197–202.
- Ng, Bobby H. P., and Hector W. H. Tsang. 2009. "Psychophysiological Outcomes of Health Qigong for Chronic Conditions: A Systematic Review." *Psychophysiology* 46(2):257–69.
- Niederer, D., L. Vogt, C. Thiel, K. Schmidt, M. Bernhörster, A. Lungwitz, E. Jäger, and W. Banzer. 2012. "Exercise Effects on HRV in Cancer Patients." *International Journal of Sports Medicine* 34(01):68–73.
- Ninot, G., and M. Partyka. 2007. "Cinquante Bonnes Pratiques Pour Enseigner Les APA." *REVUE DE L'EDUCATION PHYSIQUE* 47(4):110.
- Ninot, Grégory, Isabelle Boulze-Launay, Gérard Bourrel, Aurélie Géraizime, Estelle Guerdoux-Ninot, Béatrice Lognos, Thérèse Libourel, Grégoire Mercier, Agnès Oude Engberink, and Sylvie Rapior. 2018. "De La Définition Des Interventions Non Médicamenteuses à Leur Ontologie." *Hegel*.
- Nolan, R. P., J. S. Floras, L. Ahmed, P. J. Harvey, N. Hiscock, H. Hendrickx, and D. Talbot. 2012. "Behavioural Modification of the Cholinergic Anti-Inflammatory Response to C-Reactive Protein in Patients with Hypertension: Vagal HR Modulation and Inflammation." *Journal of Internal Medicine* 272(2):161–69.
- Nolan, R. P., J. S. Floras, P. J. Harvey, M. V. Kamath, P. E. Picton, C. Chessex, N. Hiscock, J. Powell, M. Catt, H. Hendrickx, D. Talbot, and M. H. Chen. 2010. "Behavioral Neurocardiac Training in Hypertension: A Randomized, Controlled Trial." *Hypertension* 55(4):1033–39.
- Nolan, Robert P., Philip Jong, Susan M. Barry-Bianchi, Tim H. Tanaka, and John S. Floras. 2008. "Effects of Drug, Biobehavioral and Exercise Therapies on Heart Rate Variability in Coronary Artery Disease: A Systematic Review." *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 15(4):386–96.
- Nolan, Robert P., Markad V. Kamath, John S. Floras, Jill Stanley, Clement Pang, Peter Picton, and Quincy R. Young. 2005. "Heart Rate Variability Biofeedback as a Behavioral Neurocardiac Intervention to Enhance Vagal Heart Rate Control." *American Heart Journal* 149(6):1137.e1-1137.e7.
- Nordin, Åsa, Charles Taft, Åsa Lundgren-Nilsson, and Anna Dencker. 2016. "Minimal Important Differences for Fatigue Patient Reported Outcome Measures—a Systematic Review." *BMC Medical Research Methodology* 16(1).
- Norton, K. H., R. Boushel, S. Strange, B. Saltin, and P. B. Raven. 1999. "Resetting of the Carotid Arterial Baroreflex during Dynamic Exercise in Humans." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 87(1):332–38.
- Ondicova, Katarina, and Boris Mravec. 2010. "Role of Nervous System in Cancer Aetiopathogenesis." *The Lancet Oncology* 11(6):596–601.
- Organisation mondiale de la santé. 2010. "Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé."

- Oude Engberink, Agnès, Gérard Bourrel, François Carbonnel, Sylvain Pavageau, Lucie Clotet, and Béatrice Lognos. 2018. "Approche Centrée Patient et Interventions Non Médicamenteuses (INM) En Médecine Générale." *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale* (1).
- Owen, N., A. Bauman, and W. Brown. 2009. "Too Much Sitting: A Novel and Important Predictor of Chronic Disease Risk?" *British Journal of Sports Medicine* 43(2):81–83.
- Owen, Neville, Jo Salmon, Mohammad Javad Koohsari, Gavin Turrell, and Billie Giles-Corti. 2014. "Sedentary Behaviour and Health: Mapping Environmental and Social Contexts to Underpin Chronic Disease Prevention." *British Journal of Sports Medicine* 48(3):174–77.
- Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, and E. Piccaluga. 1986. "Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog." *Circulation Research* 59(2):178–93.
- Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, G. Sandrone, O. Rimoldi, G. Malfatto, S. Cerutti, and A. Malliani. 1984. "Power Spectral Density of Heart Rate Variability as an Index of Sympatho-Vagal Interaction in Normal and Hypertensive Subjects." *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension* 2(3):S383–385.
- Paintal, A. S. 1963. "Vagal Afferent Fibres." *Ergebnisse Der Physiologie Biologischen Chemie Und Experimentellen Pharmakologie* 74–156.
- Parati, G., M. Di Rienzo, G. Bertinieri, G. Pomidossi, R. Casadei, A. Groppelli, A. Pedotti, A. Zanchetti, and G. Mancia. 1988. "Evaluation of the Baroreceptor-Heart Rate Reflex by 24-Hour Intra-Arterial Blood Pressure Monitoring in Humans." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 12(2):214–22.
- Park, Susanna B., David Goldstein, Arun V. Krishnan, Cindy S. Y. Lin, Michael L. Friedlander, James Cassidy, Martin Koltzenburg, and Matthew C. Kiernan. 2013. "Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis: CIPN: A Critical Analysis." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 63(6):419–37.
- Paton, Julian F. R. 1998. "Convergence Properties of Solitary Tract Neurones Driven Synaptically by Cardiac Vagal Afferents in the Mouse." *The Journal of Physiology* 508(1):237–52.
- Patron, Elisabetta, Simone Messerotti Benvenuti, Giuseppe Favretto, Carlo Valfrè, Carlotta Bonfà, Renata Gasparotto, and Daniela Palomba. 2013. "Biofeedback Assisted Control of Respiratory Sinus Arrhythmia as a Biobehavioral Intervention for Depressive Symptoms in Patients After Cardiac Surgery: A Preliminary Study." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 38(1):1–9.
- Patwardhan, AR, S. Vallurupalli, JM Evans, EN Bruce, and CF Knapp. 1995. "Override of Spontaneous Respiratory Pattern Generator Reduces Cardiovascular Parasympathetic Influence." *Journal of Applied Physiology* 79(3):1048–54.
- Perhonen, M. A., F. Franco, L. D. Lane, J. C. Buckey, C. G. Blomqvist, J. E. Zerwekh, R. M. Peshock, P. T. Weatherall, and B. D. Levine. 2001. "Cardiac Atrophy after Bed Rest and Spaceflight." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 91(2):645–53.
- Persoon, Saskia, Marie José Kersten, Karen van der Weiden, Laurien M. Buffart, Frans Nollet, Johannes Brug, and Mai J. M. Chinapaw. 2013. "Effects of Exercise in Patients Treated with Stem Cell

- Transplantation for a Hematologic Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Cancer Treatment Reviews* 39(6):682–90.
- Picavet, Emmanuel. 1999. "De l'efficacité à La Normativité." *Revue Économique* 50(4):833.
- Pichot, Vincent, Thierry Busso, Frédéric Roche, Martin Garet, Frédéric Costes, David Duverney, Jean-René Lacour, and Jean-Claude Barthélémy. 2002. "Autonomic Adaptations to Intensive and Overload Training Periods: A Laboratory Study." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 34(10):1660–66.
- Pichot, Vincent, Frédéric Roche, Sébastien Celle, Jean-Claude Barthélémy, and Florian Chouchou. 2016. "HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity." *Frontiers in Physiology* 7.
- Plan cancer 2014-2019. 2014. "Guérir et Prévenir Les Cancers : Donnons Les Mêmes Chances à Tous, Partout En France."
- Pomeranz, B., R. J. Macaulay, M. A. Caudill, I. Kutz, D. Adam, D. Gordon, K. M. Kilborn, A. C. Barger, D. C. Shannon, R. J. Cohen, and al. et. 1985. "Assessment of Autonomic Function in Humans by Heart Rate Spectral Analysis." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 248(1):H151–53.
- Porges, Stephen W. 1995. "Orienting in a Defensive World: Mammalian Modifications of Our Evolutionary Heritage. A Polyvagal Theory." *Psychophysiology* 32(4):301–18.
- Porges, Stephen W. 2007. "The Polyvagal Perspective." *Biological Psychology* 74(2):116–43.
- Porges, Stephen W. 2009. "The Polyvagal Theory: New Insights into Adaptive Reactions of the Autonomic Nervous System." *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76 Suppl 2:S86-90.
- Préfaut, C., and G. Ninot. 2009. "« La réhabilitation du malade respiratoire chronique »." *Revue des Maladies Respiratoires* 26(9):1018.
- Pui, Ching-Hon, Mary V. Relling, and James R. Downing. 2004. "Acute Lymphoblastic Leukemia." *New England Journal of Medicine* 350(15):1535–48.
- Rajkumar, S. Vincent, Meletios A. Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efstathios Kastritis, and Paul Richardson. 2014. "International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma." *The Lancet Oncology* 15(12):e538–48.
- Razavi, D., N. Delvaux, C. Farvacques, and E. Robaye. 1989. "Validation of the French Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Population of Hospitalized Cancer Patients." *Revue de Psychologie Appliquée* 39(4):295–307.
- Rennie, K. L. 2003. "Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants." *American Journal of Epidemiology* 158(2):135–43.
- Rikli, Roberta E., and C. Jessie Jones. 1999. "Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults." *Journal of Aging and Physical Activity* 7(2):129–61.

- Robertson, D., A. S. Hollister, I. Biaggioni, J. L. Netterville, R. Mosqueda-Garcia, and R. M. Robertson. 1993. "The Diagnosis and Treatment of Baroreflex Failure." *The New England Journal of Medicine* 329(20):1449–55.
- Robinson, B. F., S. E. Epstein, G. D. Beiser, and E. Braunwald. 1966. "Control of Heart Rate by the Autonomic Nervous System. Studies in Man on the Interrelation between Baroreceptor Mechanisms and Exercise." *Circulation Research* 19(2):400–411.
- Rodriguez-Abreu, D., A. Bordoni, and E. Zucca. 2007. "Epidemiology of Hematological Malignancies." *Annals of Oncology* 18(Supplement 1):i3–8.
- Ross, Robert M., Jayasimha N. Murthy, Istvan D. Wollak, and Andrew S. Jackson. 2010. "The Six Minute Walk Test Accurately Estimates Mean Peak Oxygen Uptake." *BMC Pulmonary Medicine* 10(1):31.
- Routledge, Faye S., Tavis S. Campbell, Judith A. McFetridge-Durdle, and Simon L. Bacon. 2010. "Improvements in Heart Rate Variability with Exercise Therapy." *Canadian Journal of Cardiology* 26(6):303–12.
- Ruiz Vargas, Estefanía, Peter Sörös, J. Kevin Shoemaker, and Vladimir Hachinski. 2016. "Human Cerebral Circuitry Related to Cardiac Control: A Neuroimaging Meta-Analysis." *Annals of Neurology* 79(5):709–16.
- Russell, Matthew E. B., April B. Scott, Ian A. Boggero, and Charles R. Carlson. 2017. "Inclusion of a Rest Period in Diaphragmatic Breathing Increases High Frequency Heart Rate Variability: Implications for Behavioral Therapy: HRV and Rest Period." *Psychophysiology* 54(3):358–65.
- Sales, Esther. 1992. "Psychosocial Impact of the Phase of Cancer on the Family: An Updated Review." *Journal of Psychosocial Oncology* 9(4):1–18.
- Sant, M., C. Allemani, C. Tereanu, R. De Angelis, R. Capocaccia, O. Visser, R. Marcos-Gragera, M. Maynadie, A. Simonetti, J. M. Lutz, F. Berrino, and the HAEMACARE Working Group. 2010. "Incidence of Hematologic Malignancies in Europe by Morphologic Subtype: Results of the HAEMACARE Project." *Blood* 116(19):3724–34.
- Sargunaraj, Deepa, Paul M. Lehrer, Stuart M. Hochron, Lawrence Rausch, Robert Edelberg, and Stephen W. Porges. 1996. "Cardiac Rhythm Effects of .125-Hz Paced Breathing through a Resistive Load: Implications for Paced Breathing Therapy and the Polyvagal Theory." *Biofeedback and Self-Regulation* 21(2):131–47.
- Saul, J. P., R. D. Berger, P. Albrecht, S. P. Stein, M. H. Chen, and R. J. Cohen. 1991. "Transfer Function Analysis of the Circulation: Unique Insights into Cardiovascular Regulation." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 261(4):H1231–45.
- Schmitz, K. H. 2005. "Controlled Physical Activity Trials in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14(7):1588–95.
- Schmitz, Kathryn H., Kerry S. Courneya, Charles Matthews, Wendy Demark-Wahnefried, Daniel A. Galvão, Bernardine M. Pinto, Melinda L. Irwin, Kathleen Y. Wolin, Roanne J. Segal, Alejandro Lucia, Carole M. Schneider, Vivian E. Von Gruenigen, and Anna L. Schwartz. 2010. "American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors." *Medicine & Science in Sports & Exercise* 42(7):1409–26.

- Schroeder, Emily B., Duanping Liao, Lloyd E. Chambless, Ronald J. Prineas, Gregory W. Evans, and Gerardo Heiss. 2003. "Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 42(6):1106–11.
- Schumacker, Paul T. 2006. "Reactive Oxygen Species in Cancer Cells: Live by the Sword, Die by the Sword." *Cancer Cell* 10(3):175–76.
- Schwartz, Anna L. 2000. "Exercise and Weight Gain in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy." *Cancer Practice* 8(5):231–37.
- Segal, Roanne J., Robert D. Reid, Kerry S. Courneya, Shawn C. Malone, Matthew B. Parliament, Chris G. Scott, Peter M. Venner, H. Arthur Quinney, Lee W. Jones, and Monika E. Slovinec D'Angelo. 2003. "Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 21(9):1653–59.
- Senft, Albert P., Timothy P. Dalton, Daniel W. Nebert, Mary Beth Genter, Alvaro Puga, Richard J. Hutchinson, J. Kevin Kerzee, Shigeyuki Uno, and Howard G. Shertzer. 2002. "Mitochondrial Reactive Oxygen Production Is Dependent on the Aromatic Hydrocarbon Receptor." *Free Radical Biology and Medicine* 33(9):1268–78.
- Shaffer, Fred, and J. P. Ginsberg. 2017. "An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms." *Frontiers in Public Health* 5.
- Shaffer, Fred, Rollin McCraty, and Christopher L. Zerr. 2014. "A Healthy Heart Is Not a Metronome: An Integrative Review of the Heart's Anatomy and Heart Rate Variability." *Frontiers in Psychology* 5.
- Shankland, Kate R., James O. Armitage, and Barry W. Hancock. 2012. "Non-Hodgkin Lymphoma." *The Lancet* 380(9844):848–57.
- Shapiro, Charles L. 2016. "Highlights of Recent Findings on Quality-of-Life Management for Patients with Cancer and Their Survivors." *JAMA Oncology* 2(11):1401–2.
- Shinar, Zvi, Solange Akselrod, Yaron Dagan, and Armanda Baharav. 2006. "Autonomic Changes during Wake–Sleep Transition: A Heart Rate Variability Based Approach." *Autonomic Neuroscience* 130(1–2):17–27.
- Shoemaker, J. K., C. S. Hogeman, and L. I. Sinoway. 1999. "Contributions of MSNA and Stroke Volume to Orthostatic Intolerance Following Bed Rest." *The American Journal of Physiology* 277(4 Pt 2):R1084–1090.
- Silva, Vanessa Pereira da, Natacha Alves de Oliveira, Heitor Silveira, Roger Gomes Tavares Mello, and Andrea Camaz Deslandes. 2015. "Heart Rate Variability Indexes as a Marker of Chronic Adaptation in Athletes: A Systematic Review." *Annals of Noninvasive Electrophysiology* 20(2):108–18.
- Simmonds, Maureen J. 2002. "Physical Function in Patients with Cancer: Psychometric Characteristics and Clinical Usefulness of a Physical Performance Test Battery." *Journal of Pain and Symptom Management* 24(4):404–414.

- Sin, P. Y. W., D. C. Galletly, and Y. C. Tzeng. 2010a. "Influence of Breathing Frequency on the Pattern of Respiratory Sinus Arrhythmia and Blood Pressure: Old Questions Revisited." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298(5):H1588–99.
- Sin, P. Y. W., D. C. Galletly, and Y. C. Tzeng. 2010b. "Influence of Breathing Frequency on the Pattern of Respiratory Sinus Arrhythmia and Blood Pressure: Old Questions Revisited." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298(5):H1588–99.
- Singer, S., S. Kuhnt, R. Zwerenz, K. Eckert, D. Hofmeister, A. Dietz, J. Giesinger, J. Hauss, K. Papsdorf, and S. Briest. 2011. "Age-and Sex-Standardised Prevalence Rates of Fatigue in a Large Hospital-Based Sample of Cancer Patients." *British Journal of Cancer* 105(3):445–51.
- Sklerov, Miriam, Eran Dayan, and Nina Browner. 2018. "Functional Neuroimaging of the Central Autonomic Network: Recent Developments and Clinical Implications." *Clinical Autonomic Research*.
- Smith, M. L., D. L. Hudson, H. M. Graitzer, and P. B. Raven. 1989. "Exercise Training Bradycardia: The Role of Autonomic Balance." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 21(1):40–44.
- Song, Hye-Sue, and Paul M. Lehrer. 2003. "The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 11.
- Sonis, S. T. 1998. "Mucositis as a Biological Process: A New Hypothesis for the Development of Chemotherapy-Induced Stomatotoxicity." *Oral Oncology* 34(1):39–43.
- Spaak, Jonas, Anthony C. Merlocco, George J. Soleas, George Tomlinson, Beverley L. Morris, Peter Picton, Catherine F. Notarius, Christopher T. Chan, and John S. Floras. 2008. "Dose-Related Effects of Red Wine and Alcohol on Hemodynamics, Sympathetic Nerve Activity, and Arterial Diameter." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 294(2):H605–12.
- Spaak, Jonas, Stéphanie Montmerle, Patrik Sundblad, and Dag Linnarsson. 2005. "Long-Term Bed Rest-Induced Reductions in Stroke Volume during Rest and Exercise: Cardiac Dysfunction vs. Volume Depletion." *Journal of Applied Physiology* 98(2):648–54.
- Springer, Barbara A., Raul Marin, Tamara Cyhan, Holly Roberts, and Norman W. Gill. 2007. "Normative Values for the Unipedal Stance Test with Eyes Open and Closed." *Journal of Geriatric Physical Therapy* 30(1):8–15.
- Staff, Nathan P., Anna Grisold, Wolfgang Grisold, and Anthony J. Windebank. 2017. "Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review." *Annals of Neurology* 81(6):772–81.
- Stark, Rudolf, Anne Schienle, Bertram Walter, and Dieter Vaitl. 2000. "Effects of Paced Respiration on Heart Period and Heart Period Variability." *Psychophysiology* 37(3):302–9.
- Stauss, Harald M. 2003. "Heart Rate Variability." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 285(5):R927–931.
- Stevinson, Clare, Debbie A. Lawlor, and Kenneth R. Fox. 2004. "Exercise Interventions for Cancer Patients: Systematic Review of Controlled Trials." *Cancer Causes and Control* 15(10):1035–56.
- Stewart, Bernard W., and Chris Wild. 2014. "World Cancer Report 2014."

- Stewart, Moira. 2001. "Towards a Global Definition of Patient Centred Care: The Patient Should Be the Judge of Patient Centred Care."
- Stolarz, Katarzyna, Jan A. Staessen, Tatiana Kuznetsova, Valérie Tikhonoff, Doina State, Speranta Babeanu, Edoardo Casiglia, Robert H. Fagard, Kalina Kawecka-Jaszcz, and Yuri Nikitin. 2003. "Host and Environmental Determinants of Heart Rate and Heart Rate Variability in Four European Populations." *Journal of Hypertension* 21(3):525–35.
- Strauss-Blasche, G., M. Moser, M. Voica, DR McLeod, N. Klammer, and W. Marktl. 2000. "Relative Timing of Inspiration and Expiration Affects Respiratory Sinus Arrhythmia." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27(8):601–6.
- Sung, Anthony D., and Nelson J. Chao. 2013. "Concise Review: Acute Graft-versus-host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment." *Stem Cells Translational Medicine* 2(1):25–32.
- Swaine, I. L., R. J. Linden, and D. A. Mary. 1994. "Loss of Exercise Training-Induced Bradycardia with Continued Improvement in Fitness." *Journal of Sports Sciences* 12(5):477–81.
- Taha, B. H., P. M. Simon, J. A. Dempsey, J. B. Skatrud, and C. Iber. 1995. "Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: An Obligatory Role for Vagal Feedback from the Lungs." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 78(2):638–45.
- Takekiyo, Takahiro, Koichiro Dozono, Takayuki Mitsuishi, Yoshihiro Murayama, Ayako Maeda, Nobuaki Nakano, Ayumu Kubota, Masahito Tokunaga, Shogo Takeuchi, Yoshifusa Takatsuka, and Atae Utsunomiya. 2015. "Effect of Exercise Therapy on Muscle Mass and Physical Functioning in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23(4):985–92.
- Taylor, J. Andrew, Deborah L. Carr, Christopher W. Myers, and Dwain L. Eckberg. 1998. "Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans." *Circulation* 98(6):547–55.
- Thapa, Bicky, and Heesun J. Rogers. 2019. "Cancer, Myeloproliferative Neoplasms." in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Thayer, Julian F., Fredrik Åhs, Mats Fredrikson, John J. Sollers, and Tor D. Wager. 2012. "A Meta-Analysis of Heart Rate Variability and Neuroimaging Studies: Implications for Heart Rate Variability as a Marker of Stress and Health." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(2):747–56.
- Thayer, Julian F., Anita L. Hansen, Evelyn Saus-Rose, and Bjorn Helge Johnsen. 2009. "Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-Regulation, Adaptation, and Health." *Annals of Behavioral Medicine* 37(2):141–53.
- Thayer, Julian F., and Richard D. Lane. 2000. "A Model of Neurovisceral Integration in Emotion Regulation and Dysregulation." *Journal of Affective Disorders* 61(3):201–16.
- Thyfault, John P., Mengmeng Du, William E. Kraus, James A. Levine, and Frank W. Booth. 2015. "Physiology of Sedentary Behavior and Its Relationship to Health Outcomes." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 47(6):1301–5.

- Tiller, W. A., R. McCraty, and M. Atkinson. 1996. "Cardiac Coherence: A New, Noninvasive Measure of Autonomic Nervous System Order." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2(1):52–65.
- Toska, K., and M. Eriksen. 1993. "Respiration-Synchronous Fluctuations in Stroke Volume, Heart Rate and Arterial Pressure in Humans." *The Journal of Physiology* 472(1):501–12.
- Tracey, Kevin J. 2007. "Physiology and Immunology of the Cholinergic Antiinflammatory Pathway." *The Journal of Clinical Investigation* 117(2):289–96.
- Tremblay, Jean-Marie. 2005. "Fanny SOUM-POUYALET, Annie HUBERT, Le Cancer Comme Rite de Passage. Approche Anthropologique Des Sensations En Cancérologie."
- Tremblay, Mark Stephen, Rachel Christine Colley, Travis John Saunders, Genevieve Nissa Healy, and Neville Owen. 2010. "Physiological and Health Implications of a Sedentary Lifestyle." *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 35(6):725–40.
- Tsuji, H., F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman, and D. Levy. 1994. "Reduced Heart Rate Variability and Mortality Risk in an Elderly Cohort. The Framingham Heart Study." *Circulation* 90(2):878–83.
- Tzeng, Y. C., P. D. Larsen, and D. C. Galletly. 2003a. "Cardioventilatory Coupling in Resting Human Subjects." *Experimental Physiology* 88(6):775–82.
- Tzeng, Y. C., P. D. Larsen, and D. C. Galletly. 2003b. "Cardioventilatory Coupling in Resting Human Subjects." *Experimental Physiology* 88(6):775–82.
- Vaschillo, Evgeny G., Marsha E. Bates, Bronya Vaschillo, Paul Lehrer, Tomoko Udo, Eun Young Mun, and Suchismita Ray. 2008. "Heart Rate Variability Response to Alcohol, Placebo, and Emotional Picture Cue Challenges: Effects of 0.1-Hz Stimulation." *Psychophysiology* 45(5):847–58.
- Vaschillo, Evgeny G., Bronya Vaschillo, Jennifer F. Buckman, Robert J. Pandina, and Marsha E. Bates. 2012. "Measurement of Vascular Tone and Stroke Volume Baroreflex Gain." *Psychophysiology* 49(2):193–97.
- Vaschillo, Evgeny G., Bronya Vaschillo, and Paul M. Lehrer. 2006. "Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 31(2):129–42.
- Vaschillo, Evgeny G., Bronya Vaschillo, Robert J. Pandina, and Marsha E. Bates. 2011. "Resonances in the Cardiovascular System Caused by Rhythmical Muscle Tension: Rhythmical Muscle Tension and Resonance." *Psychophysiology* 48(7):927–36.
- Vaschillo, Evgeny, Paul Lehrer, Naphtali Rishé, and Mikhail Konstantinov. 2002. "Heart Rate Variability Biofeedback as a Method for Assessing Baroreflex Function: A Preliminary Study of Resonance in the Cardiovascular System." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 27.
- Vento, Sandro, Francesca Cainelli, and Zelalem Temesgen. 2008. "Lung Infections after Cancer Chemotherapy." *The Lancet Oncology* 9(10):982–92.
- Vigo, Daniel E., Salvador M. Guinjoan, Mariano Scaramal, Leonardo Nicola Siri, and Daniel P. Cardinali. 2005. "Wavelet Transform Shows Age-Related Changes of Heart Rate Variability within Independent Frequency Components." *Autonomic Neuroscience* 123(1–2):94–100.

- Villeval, M., M. Carayol, S. Lamy, B. Lepage, and T. Lang. 2016. "Évaluer les effets d'un médicament, de dispositifs médicaux et d'interventions non médicamenteuses ou de santé publique : limites de l'essai expérimental. Vers de nouvelles méthodes ?" *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 64(6):381–89.
- Wallace, Douglas C. 2005. "A Mitochondrial Paradigm of Metabolic and Degenerative Diseases, Aging, and Cancer: A Dawn for Evolutionary Medicine." *Annual Review of Genetics* 39(1):359–407.
- Wang, Xiaoling, Julian F. Thayer, Frank Treiber, and Harold Snieder. 2005. "Ethnic Differences and Heritability of Heart Rate Variability in African- and European American Youth." *The American Journal of Cardiology* 96(8):1166–72.
- Ware, John E., and Cathy Donald Sherbourne. 1992. "The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection." *Medical Care* 30(6):473–83.
- Weisman, Avery D. 1984. "A Model for Psychosocial Phasing in Cancer." Pp. 107–22 in *Coping with physical illness*. Springer.
- Werle, E. O., G. Strobel, and H. Weicker. 1990. "Decrease in Rat Cardiac Beta 1- and Beta 2-Adrenoceptors by Training and Endurance Exercise." *Life Sciences* 46(1):9–17.
- Wheat, Amanda L., and Kevin T. Larkin. 2010. "Biofeedback of Heart Rate Variability and Related Physiology: A Critical Review." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 35(3):229–42.
- Whited, Amanda, Kevin T. Larkin, and Matthew Whited. 2014. "Effectiveness of EmWave Biofeedback in Improving Heart Rate Variability Reactivity to and Recovery from Stress." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 39(2):75–88.
- Whitteridge, D. 1948. "Afferent Nerve Fibres from the Heart and Lungs in the Cervical Vagus." *The Journal of Physiology* 107(4):496–512.
- Williams, DeWayne P., Julian Koenig, Luca Carnevali, Andrea Sgoifo, Marc N. Jarczok, Esther M. Sternberg, and Julian F. Thayer. 2019. "Heart Rate Variability and Inflammation: A Meta-Analysis of Human Studies." *Brain, Behavior, and Immunity* 80:219–26.
- Wiskemann, J., and G. Huber. 2008. "Physical Exercise as Adjuvant Therapy for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 41(4):321–329.
- Wiskemann, Joachim. 2013. "Exercise in the Setting of Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *European Review of Aging and Physical Activity* 10(1):15–18.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2011. "Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer."
- Wotherspoon, A. 1991. "Helicobacter Pylori-Associated Gastritis and Primary B-Cell Gastric Lymphoma." *The Lancet* 338(8776):1175–76.
- Wu, Horng-Shiuann, and Janet K. Harden. 2015. "Symptom Burden and Quality of Life in Survivorship: A Review of the Literature." *Cancer Nursing* 38(1):E29–54.
- Yang, Songwei, Shifeng Chu, Yan Gao, Qidi Ai, Yingjiao Liu, Xun Li, and Naihong Chen. 2019. "A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis." *Cells* 8(7):738.

- Yasuma, Fumihiko, and Jun-Ichiro Hayano. 2004. "Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm?" *Chest* 125(2):683–90.
- Yu, Li-Ching, I. Mei Lin, Sheng-Yu Fan, Chin-Lung Chien, and Tsung-Hsien Lin. 2018. "One-Year Cardiovascular Prognosis of the Randomized, Controlled, Short-Term Heart Rate Variability Biofeedback Among Patients with Coronary Artery Disease." *International Journal of Behavioral Medicine* 25(3):271–82.
- Zalewski, Pawel, Joanna Słomko, and Monika Zawadka-Kunikowska. 2018. "Autonomic Dysfunction and Chronic Disease." *British Medical Bulletin* 128(1):61–74.
- Zhou, Xin, Zhaolai Ma, Lingfu Zhang, Shuzhe Zhou, Jilian Wang, Bingyan Wang, and Wei Fu. 2016. "Heart Rate Variability in the Prediction of Survival in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Psychosomatic Research* 89:20–25.
- van Zyl, Louis T., Takuya Hasegawa, and Katsutaro Nagata. 2008. "Effects of Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability in Major Depression: A Quantitative Review." *BioPsychoSocial Medicine* 2(1):12.

ANNEXES

ANNEXE 1 – Production scientifique	235
ANNEXE 2 – Etude pilote : actes de congrès	237
ANNEXE 3 - Protocole APACCHE : article 1.....	239
ANNEXE 4 - Revue systématique : article 2	261
ANNEXE 5 - Congrès de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) : poster 1	281
ANNEXE 6 - Congrès de l’International Behavioral Trials Network : poster 2.....	285
ANNEXE 7 - Congrès de l’International Behavioral Trials Network : poster 3.....	287
ANNEXE 8 - Congrès ICEPS 2019 : présentation orale.....	289
ANNEXE 9 - Congrès ICEPS 2019 : poster 4	291
ANNEXE 10 - Congrès ICEPS 2020 : poster 5	293
ANNEXE 11 - Données individuelles étude 3.....	295
ANNEXE 12 - Etude APACCHE : prescription médicale d’APA	301
ANNEXE 13 - Etude APACCHE : fiche d’évaluation des patients	303
ANNEXE 14 - Etude qualitative : guide d’entretien	307
ANNEXE 15 - Etude qualitative : grille d’analyse	309
ANNEXE 16 - Lettre d’engagement de non plagiat.....	311

ANNEXE 1 – Production scientifique

PUBLICATIONS

Fournie, C., Verkindt, C., Cabrera, Q., Bouscaren, N., Mohr, C., Zunic, P., & Dalleau, G. (2019, March). Pilot study: first results of an adapted physical activity program in hematologic patients. In *Annals of Behavioral Medicine* (Vol. 53, No. 3, pp. 300-300)

Fournié C, Bouscaren N, Dalleau G, Lenclume V, Mohr C, Zunic P et al. (*accepté*) Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*.

Fournié C, Chouchou F, Dalleau G, Caderby T, Cabrera Q, Verkindt C. (*soumis*) Heart rate variability biofeedback in chronic diseases: a systematic review. In: *Psychophysiology*.

COMMUNICATIONS ORALES

Fournié C., Dalleau G., Cabrera Q., Trouspance D., Bouscaren N., Mohr C., Zunic P., Verkindt C. (*acceptée*) Effets d'un entraînement à la cohérence cardiaque chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne sur la variabilité de la fréquence cardiaque : faisabilité et résultats préliminaires. *ICEPS Conference*, Montpellier, mars 2019.

Fournié C., Cabrera Q. L'Activité Physique Adaptée en hématologie pour la reconstruction post-traitement, *15èmes Journées du Réseau Régional de Cancérologie*, La Réunion, Septembre 2018.

Fournié C., Verkindt C. Intérêt du biofeedback comme support d'entraînement à la réduction du stress. *Xèmes Journées de psychiatrie et psychologie clinique*, La Réunion, Octobre 2017.

Fournié C. Activité Physique Adaptée et Allogreffe. *Journées d'hématologie clinique et biologique*, La Réunion, Octobre 2017.

POSTERS

Fournié C., Cabrera Q., Verkindt C., Trouspance D., Bouscaren N., Dalleau G., Mohr C., Zunic P. Evaluation d'un programme d'activité physique adaptée sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété de patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne ou d'une allogreffe : résultats d'une étude de faisabilité intermédiaire. *Société Francophone de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire*, Nice, Novembre 2017.

Fournié C., Verkindt C., Cabrera Q., Bouscaren N., Mohr C., Zunic P., Dalleau G. Design of a Randomized Controlled Trial: Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE) Study. *International Behavioural Trials Network*, Montréal, Mai 2018.

Fournié C., Verkindt C., Cabrera Q., Bouscaren N., Mohr C., Zunic P., Dalleau G. Pilot Study: First Results of an Adapted Physical Activity Program in Hematologic Patients. *International Behavioural Trials Network*, Montréal, Mai 2018.

Fournié C., Dalleau G., Cabrera Q., Trouspance D., Bouscaren N., Mohr C., Zunic P., Verkindt C. Effets d'un entraînement à la cohérence cardiaque chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne sur la variabilité de la fréquence cardiaque : faisabilité et résultats préliminaires. *ICEPS Conference*, Montpellier, mars 2019.

Laboureur E., **Fournié C.**, Augustini M., Dalleau G., Cabrera Q., Verkindt C. Évaluation qualitative des bénéfices d'un protocole d'interventions non médicamenteuses combinant Cohérence cardiaque et Activité Physique Adaptée dans l'optimisation d'un retour à la vie active de patients en rémission d'une hémopathie maligne. *ICEPS Conference*, Toulouse, mars 2020.

ANNEXE 2 – Etude pilote : actes de congrès

Pilot study: First results of an adapted physical activity program in hematologic patients.

Claire Fournié¹, Chantal Verkindt¹, Quentin Cabrera³, Nicolas Bouscaren², Catherine Mohr³, Patricia Zunic³, Georges Dalleau¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, UFR des Sciences de l'Homme et de l'Environnement, Université de la Réunion, Le Tampon, La Réunion, France

² Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, La Réunion, France

³ Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

Abstract publié dans Annals of Behavioral Medicine.

Background: Although Adapted Physical Activity (APA) is widely accepted as supportive cancer care, its impacts in hematologic patients have to be identified.

Objective: To observe the adherence to an APA program and the effects on physical fitness, fatigue, quality of life, and levels of anxiety and depression in hematologic patients.

Methods: 18 patients (40 ± 13 yr) in remission were included and followed, twice per week, a 12-week APA program including aerobic and resistance training. Fitness were assessed by a 6 min-walk test (6minWT, in m), a fast walking on 15m (15mWT, in s), a grip force test (GFT, in kg), and a flexibility test (FT, in cm). The questionnaires of fatigue (MFI-20), quality of life (QLQ-C30), anxiety and depression (HADS) were administered. Assessments were performed before and after the 12-week program (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$).

Results: On 18 patients, 7 (38.8%) wholly participated for 12 weeks with a participation rate of 82%; 3 (16.6%) still follow the program but 8 (44.4%) gave up due to their disease, difficulties in transport or return to work. After the APA program, physical fitness improved significantly: $+110.1 \pm 58.3$ m for 6minWT; $+1.2 \pm 1$ s for 15mWT; $+4.1 \pm 4.6$ kg for GFT; $+5.1 \pm 4.3$ cm for FT. Concerning questionnaires, general fatigue and physical fatigue subscales (MFI-20) decreased of 2.9 ± 2.7 and 4.1 ± 2.8 , respectively; functioning subscale (QLQ-C30) increased of 12 ± 11.5 , and depression subscale (HADS) decreased of 1.3 ± 1.1 .

Conclusion: External factors as transport or occupation can altered the adherence. The APA program presented positive effects on the physical condition or on the psychological state of hematologic patients. These first results are promising for one RCT.

ANNEXE 3- Protocole APACCHE : article 1

Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.

Claire Fournié¹, Nicolas Bouscaren², Georges Dalleau¹, Victorine Lenclume², Catherine Mohr³, Patricia Zunic³, Quentin Cabrera³, Chantal Verkindt¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, UFR des Sciences de l'Homme et de l'Environnement, Université de la Réunion, Le Tampon, La Réunion, France

² Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, La Réunion, France

³ Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

Article accepté dans *BMC, Sports Science, Medicine and Rehabilitation*.

ABSTRACT

Background: Hematologic malignancies and their treatments are recognized for their significant long-term adverse effects on health-related quality of life. As a part of cancer treatment, physical exercise is known to improve physical functioning, but there are still questions regarding its impact on psychological and emotional functioning. Nonetheless, heart rate variability biofeedback (HRVB) is recognized for its positive effects on autonomic nervous system balance and emotional self-regulation. The Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE) protocol is a randomized, controlled superiority trial designed to evaluate the effects of HRVB training combined with an adaptive physical activity (APA) program compared to APA alone on the post-treatment quality of life of adult hematologic patients.

Methods: Seventy patients aged 18-70 years, with various forms of hematological malignancies, in post-treatment remission within six months prior to beginning the study and who have been prescribed APA by a hematologist, will be randomly allocated in a 1:1 ratio to two 12-week treatment groups: HRVB + APA versus APA alone. APA sessions will consist of aerobic and resistance training for 1-hour twice weekly. The HRVB training will consist of controlled breathing exercises with biofeedback of heart rate variability for 10 sessions and will include a daily home-based practice. The primary outcome will be to evaluate health-related quality of life (QLQ-C30, SF-36). The secondary outcomes will be to evaluate fatigue (MFI-20); anxiety and depression (HADS); clinical status with blood pressure, progression-free survival, overall survival, and body mass index; heart rate variability level and cardiac coherence score. All of these assessments will be evaluated initially (T1), 6 weeks after (T2), at the end of the 12 weeks (T3), and then at a 12-week post-intervention follow-up (T4).

Discussion: To our knowledge, this is the first protocol to investigate the additional value of HRVB on physical exercise. In addition, there has been no study previously published about HRVB in hematologic patients. We hypothesize that overall quality of life and psychological and physical functioning will be improved, potentially offering a better understanding of supportive cancer care in hematology and inferring new perspectives in psychophysiological research in cancer.

Trial registration: Current randomized controlled trial was registered 29 November 2017 on Clinical Trials.gov (NCT number: NCT03356171; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03356171?term=apacche&rank=1>).

Keywords: cancer, hematologic patients, supportive cancer care, physical exercise, adapted physical activity, cardiac coherence, heart rate variability biofeedback, quality of life.

BACKGROUND

Hematologic patients

Hematologic cancers are heterogeneous diseases, defined by hematopoietic myeloid or lymphoid cell tumors, originating from the bone marrow or the lymphatic system [1]. They include numerous different diagnostics, according to the 2008 World Health Organization classifications [2] and their revised criteria in 2016 [3], from indolent and chronic lymphoid tumors to rapidly aggressive acute leukemia. The prevalence of hematologic cancers has been constantly in progress in developed countries [4]. There were approximately 230,000 new cases of hematologic cancers in Europe in 2005 and patients with these types of tumors accounted for 7% of all cancer-related deaths in that same year [5].

Hematologic patients have poorer health-related quality of life [6,7], with substantial changes in physical, psychological, and social components due to the disease and its treatments [8]. High-dose chemotherapy is often required, and sometimes hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is also administered. Serious physiological complications related to treatment side-effects have been reported such as cardiomyopathy [9], neuropathy [10], and decreased immune function induced by bone marrow damage related to the chemotherapy [11]. While most HSCT recipients regain functioning to carry out activities of daily living during the year following HSCT [6,7], patients report persistent fatigue, anxiety, and depression at their one-year follow-up which affects their physical, emotional and social functioning [7]. Three years following treatment, patients were found to have higher fatigue, dyspnea and insomnia compared to the general population [6]. These symptoms are known to negatively affect physical and cognitive functioning and general quality of life [6]. Beyond residual symptoms, persistent psychological and social problems related to self-image, distress, isolation, and fear about the future or relapse are experienced by most patients undergoing HSCT [12].

This persistent symptomatology and their long-term negative effects on overall quality of life are a major concern for these hematologic patients [6–8]. Consequently, symptom management interventions should continue after treatment cessation to support the challenge of returning to an active daily life and to their former roles in work and society [12,13].

Complementary therapies to enhance health-related quality of life

Physical exercise

Regarding hematologic patients, programs based on endurance, resistance, relaxation or stretching are well tolerated [14], even by patients before, during or after undergoing HSCT [15]. Aerobic exercise, combined or not with resistance training, improves not only physical performances such as aerobic capacity, cardiovascular fitness and muscular strength, but also fatigue and overall survival [16,17]. Furthermore, positive effects of physical exercise on immune function, with shorter duration of neutropenia and thrombocytopenia, were measured among patients undergoing HSCT [16]. Combining aerobic and resistance training, with moderate intensity (12-14 Borg scale, 70-80% max heart rate), up to 30 min and more, 3-5 times per week over 6-12 weeks, may be the most efficient for hematologic patients after HSCT [16].

Whereas physical exercise affects physical functioning and fatigue, there is no consensus about positive effects on psycho-emotional components of quality of life [15,18,19]. No conclusive results have been found regarding depression, anxiety, and sleep disturbance among hematologic patients [14], and no significant results were reported about the impact of a physical exercise program on improving social functioning for patients undergoing HSCT [15]. These results suggest that physical exercise alone may be limited to improve all components of quality of life and could therefore be

combined with another intervention centered on psycho-emotional functioning to optimize its efficacy in cancer rehabilitation [20].

Heart rate variability biofeedback

Heart rate variability biofeedback (HRVB) is a behavioral intervention in order to improve the dynamic balance of the autonomic nervous system (ANS) and to regulate emotional state [21]. It consists of a regular breathing practice at a specific frequency of approximately 6 breaths/min that produces high amplitude of heart rate variability (HRV) [22].

HRV is defined by fluctuations in the inter-beat interval between all successive heartbeats, and is characterized with R-spikes spatial intervals of the ECG (RR intervals) in non-arrhythmic patients. HRV reflects the dynamic interaction between the sympathetic and parasympathetic nervous systems [23–25]. It is assessed in the time domain (e.g. standard deviation of normal-to-normal R-R interval (SDNN)) and in the frequency domain (e.g. fast Fourier transform (FFT)), providing information concerning the variability of RR intervals and the underlying nervous mechanisms [26]. HRV is recognized as a biomarker for good health: a high level (in a physiological range) of HRV indicates higher resilience and an ability to face challenges, such as stressors or exercise [27]; a reduced HRV measurement is associated with cardiovascular mortality and morbidity [28] or with serious psychological disorders, such as depression [29] and anxiety [30].

Two main autonomic nervous regulatory mechanisms are associated with HRV pattern: baroreflex and respiratory sinus arrhythmia [21]. The baroreflex maintains blood pressure (BP) by increasing HR if BP decreases and vice versa [31]. Respiratory sinus arrhythmia increases HR during inspiration and decreases it during expiration [32]. These oscillatory systems can synchronize themselves at a specific resonance frequency around 0.1 Hz with respiratory rate at approximately 6 breaths/min [33]. A specific HRV pattern known as cardiac coherence or psychophysiological coherence emerges from this synchronization and is characterized by a sine wave-like HRV pattern having a peak in the low frequency region centered around 0.1 Hz on the spectral analysis and a maximal amplitude in HRV signal [21,34,35].

HRVB positively impacts the cardiorespiratory system by improving HRV level, gas exchange and baroreflex gain [36]. On a broader scale, HRVB may improve the balance of the ANS and the regulation of inflammatory responses [37,38]. HRVB could also be effective to promote psychological resiliency in terms of emotional responses and recovery from environmental stressors [35,37,39]. This research is supported by recent studies in functional neuro-imaging that have associated HRV with some areas of the limbic system and the prefrontal cortex which are both involved in emotional state regulation [39–41]. Several clinical studies concluded that patients with various chronic diseases responded well to HRVB, having reported satisfaction and positive well-being after biofeedback practice [38,42,43]. Their results are promising for clinical outcomes revealing positive effects on physiological and psychological symptomatology. In addition, most of these studies determined the feasibility of HRVB and the achievement of cardiac coherence state by patients [38,42,43].

Objectives and outcomes

Our protocol evaluates the superiority of an adapted physical activity (APA) program combined with HRVB (experimental group), over a program with APA only (control group). The APA program is suggested for hematologic patients as a supportive cancer care by the ACSM exercise guidelines for cancer survivors [14] and has also been recommended specifically for patients undergoing HSCT [16].

The primary objective will be to investigate the effects of a 12-week intervention of HRVB associated with an APA program versus APA only on overall quality of life measured with Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) in hematologic patients. Specifically, we will evaluate the effects on fatigue, anxiety and depression; assess clinical status with BP, progression-free survival, overall survival, and

body mass index (BMI); and measure HRV level, cardiac coherence score, physical condition, satisfaction, and adherence to the protocol (to ensure the quality of support provided to patients).

Hypothesis

Patients who participate in HRVB training in addition to an APA program versus APA only are expected to:

1. Improve their overall quality of life and reduce their overall fatigue, anxiety and depression.
2. Improve their clinical status through BP, progression-free survival, overall survival, and BMI.
3. Increase their HRV level and cardiac coherence score.

METHODS/DESIGN

Design and setting

The APACCHE protocol is a single-centre, parallel, randomized controlled superiority trial in adult hematologic patients who have been treated for hematologic malignancy in the hematology unit of the Hospital of Reunion Island, France. Modifications of this current protocol will have to be written as a protocol amendment by the Methodology and Data Management Centre and will have to be validated by the French ethical committee.

Study population

Inclusion criteria

Our study will include French-speaking patients, aged 18-70, with various forms of hematological malignancies, in post-treatment remission (full or partial) within the 6 months prior to the study, with stable hemoglobin levels ($\geq 9\text{g/dl}$) and for whom APA is recommended by a hematologist. All patients will give their written informed consent.

Exclusion criteria

Patients will be excluded from the study in the following circumstances: under guardianship, medical contraindication to physical exercise, anti-arrhythmic or beta-blockers treatment and/or heart failure (left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$ measured using echography pre or post-therapy). Patients who participate in another clinical study about non-pharmacological intervention will also be excluded to avoid potential bias in evaluation of quality of life enhancement.

Interventions

APA program

The APA program will consist of supervised aerobic and resistance training at moderate intensity of 12-14 on the Borg scale, corresponding to 70-80% max heart rate [16]. It will be supervised by an APA instructor during 12 weeks with 1-h sessions twice a week. The intensity will be progressive, adapted to individual capacities and functional limitations of each patient. This intervention will be done in small groups to promote exchange and conviviality and to optimize the rates of participation and compliance. Each session will be composed of four sections: 5-min warm-up, 30-min aerobic training, 20-min resistance training, and 5-min cool-down. Warm-up will include soft joint movements to

prevent injuries. Aerobic training could involve a walking protocol (Figure 1) or step aerobic exercises. Resistance training will consist of circuit training with various muscular reinforcement exercises. Finally, there will be 5-min of stretching exercises for the cool-down.

The walking protocol for weeks 1-6 will alternate between periods of walking at a comfortable speed and rest. Weeks 7-12 will include periods of walking at an accelerated speed and walking at a comfortable speed, as describe in figure 1. This 12-week protocol is adapted from and inspired by a treadmill program over 6 weeks previously tested in hematologic patients [44]. The walking protocol will take place on flat ground and stairs in the hospital park to promote functional rehabilitation in natural surroundings. In case of rain and to diversify the activity, step aerobics could be offered as an exercise in the fitness room of the hospital. The step aerobics will consist of choreographed movements to music. This activity requires cardiovascular adaptations and stimulates physical coordination, balance, and cognitive abilities such as memory or attention. In addition, it is a playful activity that promotes conviviality [45,46].

Resistance training will be implemented to increase muscle strength and to reinforce stability, coordination and flexibility. Reinforcement of muscle chains, such as upper/lower limb (e.g., arm curl, squats) or lap belt (e.g., plank, modified curl-up) will be carried out with body weight, dumbbells (1-2 kg) or medicine balls (3-5 kg). These workouts will consist of a circuit training model including team challenges and games. We will closely survey all patients and pay particular attention to their form and posture to prevent pain and injuries. All of the exercises may be adapted according to each person's abilities.

At the end of the APA program, patients will be encouraged to continue regular physical exercise at home, with friends or family, or with a club or association.

HRVB training

HRVB will include 10 supervised, 1-h sessions spread evenly over the course of the 12 weeks and will be supervised by the APA instructor in a dedicated room at the hospital. Sessions will consist of exercises using the Symbiofi® cardiac coherence software (SymbioCenter® technology, SymbioLine® Professional, SYMBIOFI, Loos, France) that provides various interactive workouts to control the rhythm and amplitude of respiration in order to achieve a cardiac coherence state with an elevated cardiac coherence score. To help patients achieve the cardiac coherence state, they will see their cardiac coherence score displayed on the screen along with a respiratory guide at 6 breaths/min and the feedback of HRV in real time (tachogram) from a plethysmograph pulse sensor.

The first two of the ten supervised sessions will provide exercises based on relaxation techniques to breathe consciously and focus on abdominal breathing. The following sessions will include interactive exercises with biofeedback reflecting cardiac coherence state. For example, a patient will see displayed on a screen a changing landscape from stormy to sunny weather according to the cardiac coherence score. The last HRVB sessions will include exercises that require more autonomy using only relaxing music and pictures. Each session will end with a 5-min HRV recording with respiratory guidance at 6 breaths/min to compare cardiac coherence scores from one session to the next.

At the first session, the following instruction will be given: *“You are going to participate in a 10-session program in which you will perform breathing exercises that will help alleviate your symptoms. You will have to come to the hospital center to do your training every week for 10 weeks. This intervention will be complementary to the adapted physical activity program that you will follow. I ask that you do not talk about what you do during these cardiac coherence trainings during your physical activity sessions, since some patients will not be doing this program.”*

“We will be using a device with a pulse sensor to measure your heart rate. We will perform exercises that will allow you to control your breathing at a slower pace than usual. This breathing should produce strong, positive effects on your nervous and cardiovascular systems and help you to feel better.”

“The cardiac coherence training includes a part that should be done at home, with daily exercises. You should use the DODOW® device 20 minutes a day. This device is a light metronome to help you synchronize your breathing. A light is projected on the ceiling and you have to inhale when the light beam increases in brightness and to exhale when the light beam decreases in brightness. You will need to do this exercise each day at the same time, whenever you prefer. You can do this exercise just after waking up or before dinner, for instance.”

Throughout the protocol, patients will have to practice cardiac coherence 20-min daily at home by controlling their breathing at 6 breaths/min, according to Lehrer’s protocol [47]. They will continue their home-based breathing exercises after completing the 10 supervised sessions and until the 12-week follow-up, when the study will be terminated. We will offer patients a light metronome (DODOW®, LIVLAB® technology, Paris, France) to assist in synchronizing their controlled breathing. The home-based practice will be registered in a logbook with date, duration and satisfaction, and will be monitored by the APA instructor.

Assessments

Quality of life assessment

Quality of life will be evaluated with the QLQ-C30 version 3.0 developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer [8]. The QLQ-C30 incorporates 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social); 3 symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain); 6 single-items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties); and a global health subscale. Scores will be transformed to a 0-100 scale, with 100 reflecting highest functioning, highest symptomatology or highest global health, according to each scale. The minimal clinically important difference (MCID) is at least 5 points to achieve a clinically significant improvement [48].

To complement this assessment, the Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey (SF-36) will also be used [49]. The French validated version [50] contains 8 scales: physical functioning, role limitations (physical), bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitations (emotional), and mental health, which may be gathered in two second-order factors consisting of a mental component summary and a physical component summary. For each dimension, item scores will be coded, totaled, and transformed to a 0-100 score where the lowest score of 0 will correspond to 'least healthy' and the highest score of 100 will correspond to 'healthiest', with an estimated MCID of 3 points [51].

Fatigue assessment

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) includes 20 items divided into 4 dimensions in the French version versus 5 dimensions in the English version [52]: general/physical fatigue, mental fatigue, reduced activities and motivation. Each subscale will be normalized to a 0-100 score: high score indicating a high degree of fatigue with a MCID of 3 points [53].

Anxiety and depression assessment

Anxiety and depression will be evaluated with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), which has been validated to measure anxiety and depression without confounding somatic symptoms of physical disorders [54]. It contains 14 items divided into 2 subscales: HADS-Anxiety and HADS-Depression of which the MCID is estimated at 1.7 points [55]. For each subscale, cutoff scores ≤ 7 indicates no symptoms; 8-10 signifies suspect disorder; and ≥ 11 represents significant disorder.

Clinical status assessment

BP, infectious events, serious infectious events, relapses, deaths, and their reasons will be collected by a hematologist as part of the standard medical surveillance. Given that a low BMI is correlated with poor survival after HSCT, BMI will be used to monitor weight fluctuations as a function of height [56]. Specifically, the BMI reference value used will be the representative average BMI value in a general population from an industrialized country (approximately $25 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$) [57].

HRV level and cardiac coherence score

HRV will be recorded at rest using the noninvasive SymbioLine® plethysmograph pulse sensor over a 10-min period. The recommended body posture will be sitting with knees at 90°, feet flat on the floor, hands on thighs, palms facing upward and eyes closed according to standard measurement of the short-term HRV [58]. Patients will be asked to relax and breathe normally and will have to stay seated without speaking or making any movements.

The last 5 min of HRV recording will then be analyzed with *HRVanalysis*, a free software that analyzes RR intervals (<https://anslabtools.univ-st-etienne.fr>) [59]. We will collect indicators of HRV to estimate the HRV level and cardiac coherence score. The SDNN indicates the level of cardiac variability, with high SDNN corresponding to high variability. The cardiac coherence score in percentage is associated with a good cardiac coherence state [26].

Physical condition assessment

Physical function will be evaluated with a 6-min walk test [60] and 50-foot walk test at fastest speed [61]. Muscular strength will be estimated from grip strength measured with a dynamometer for which values are correlated to general muscle mass [62]. The MCID of 6-min walk test is estimated at 25m [63] but no MCID is known for 50-foot walk test and grip strength in chronic patients. Stability will be measured with a single limb stance test (eyes open and closed) and flexibility will be evaluated on both the lower and upper body. All of these assessments have been previously tested in hematologic patients or in the elderly; they are adapted and feasible for our study population [64–66].

The APA instructor will administrate the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) to evaluate daily activities. The French version of GPAQ is validated by the World Health Organization [67] and collects information about three domains of physical activities (activity at work, travel to and from places, and recreational activity) and sedentary behavior.

Satisfaction and adherence to the protocol

Patient satisfaction and participation rates at APA and HRVB sessions (including information about dropout and reasons for doing so) will be monitored over the course of the study to assess the interest among hematologic patients throughout these interventions.

Evaluation times and implementation

Table 1: Schedule of enrolment, interventions, and assessments from SPIRIT guidelines.

	STUDY PERIOD				
	Enrolment	12-week intervention			Follow-up
TIMEPOINT**	T0	Baseline T1	Midterm T2	Completion T3	Close-out T4
ENROLMENT:					
Eligibility screen	X				
Informed consent	X				
Allocation		X			
INTERVENTIONS:					
HRVB + APA					
APA					
ASSESSMENTS:					
Quality of life; fatigue; anxiety and depression		X	X	X	X
Clinical status		X	X	X	X
HRV level and cardiac coherence score		X	X	X	X
Physical condition		X	X	X	
Satisfaction and adherence		X	X	X	X

The APACHE protocol will include 5 evaluation sessions: an introduction about protocol and medical prescription (T0), patient screening and getting informed consent (T1), a mid-term evaluation after 6 weeks of intervention (T2), a final assessment at 12 weeks when the intervention concludes (T3), and a 12-week follow-up (T4) (Figure 2). To ensure a high-quality and organized protocol and to coordinate the various staff members in the hematology unit, a care pathway will be implemented.

At T0, hematologists will deliver a brochure about the APA program and a briefing note regarding the protocol to potential participants. They will complete a dedicated form related to the medical prescription of the APA program including details about clinical status and specific recommendations for the APA instructor. Then, the APA instructor will contact interested patients to make a first appointment (T1).

At T1, the hematologist will obtain informed consent from the patients, and will proceed to the randomization. For study participants who will be included in the experimental group, a clear description about HRVB training will be given by the APA instructor.

At T1, T2, T3 and T4, quality of life, fatigue, anxiety and depression will be assessed by trained interviewers. Clinical status will be collected by the hematologist and HRV level, cardiac coherence score, and GPAQ will be measured by the APA instructor. Physical tests will be conducted only at T1, T2 and T3. (Table 1).

Data collection and statistical analysis

Sample size

Based on a large study among 2800 hematologic patients [6], we expect an additional increase of 5 points, with a standard deviation of 7 points, in the QLQ-C30 score of the experimental group (HRVB+APA) after the 12-week intervention. Due to an estimated 10% missing data rate and dropout rate (abandonment, death, loss of sight), we aim to include 70 patients in the protocol (Figure 3). They will be randomly assigned to one of two treatment groups (HRVB+APA (n=35) versus APA only (n=35)). Sample size was calculated with PASS 11[®] software (power analysis and sample size) to show a significant difference in improvement of quality of life in the experimental group with an alpha level of 5% and a statistical power of 80%.

Blinding and intervention assignment

The specificity of the HRVB and APA interventions will not allow for the use of double-blind assignments for the APA instructor and hematologists. However, we will establish a blinding on the questionnaire assessments for the trained interviewers to maintain a high level of evidence.

Randomization will be balanced in both groups, with a 1:1 allocation ratio, without stratification. The randomization list will be established by the statistician from the Methodology and Data Management Centre before the start of the research. Different sizes of randomization blocks will be used to leave the investigators blind to their size and to avoid predictable allocation. Randomized block sizes of 4, 6, 8 or 10 blocks will be performed on STATA[®]. The randomization list will then be imported into the CsRandom module of the Ennov Clinical[®] electronic case report form (eCRF), which the investigator will use to perform the randomization.

Database and data monitoring

The database will be created using EnnovClinical[®] software and the access will be secured (personal ID and password required) with different levels of security depending on the role of the investigator. Access will be permitted for the hematologist and the APA instructor (with limited access on their outcomes), the trained interviewers (with limited access on outcome measurement due to blinding), clinical research associate (read-only), methodologist (read-only), and biostatistician (read-only). The clinical research associate of the Methodology and Data Management Centre will visit the hematology unit twice during the protocol and once at the end to verify all consent forms, compliance with established protocol and procedures, and data quality in the eCRF. A data validation plan, jointly defined between the coordinating investigator and the Methodology and Data Management Centre, will be developed and will describe in detail the controls to be performed for each variable. Once the data has been entered, data consistency will be evaluated, and any omissions or inconsistencies will be declared.

Adverse effects and serious adverse effects will be identified according to standard guidelines, recorded in the eCRF and transmitted to the research partners by the main investigator. Patient safety is paramount and any complications and adverse events will be reported and analyzed.

Statistical analysis

To evaluate effectiveness of HRVB, we will compare the average evolutions (T3-T1 difference score) between the experimental group (HRVB+APA) and the control group (APA). Student's t-test will be performed for the different dimensions and scale sub-scores of each questionnaire, as well as cardiac coherence score and SDNN. An analysis of longitudinal data collected at T1, T2, T3 and T4 will be conducted using a linear mixed model with structured covariance residuals. The bivariate survival

analysis (death and / or relapse, survival without serious infectious events) will be carried out using the Kaplan-Meier method. Group comparison will be calculated using the log-rank test.

All hypotheses will be tested in a single analysis, intention to treat (according to the group assigned by the randomization), bilaterally at the threshold $\alpha = 5\%$. The analyses will be performed with SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). At the end of the research study, investigators will anonymize the collected data and results will be submitted to the research partners. The statistician, methodologist and investigators will have access to the final dataset. An article in a journal indexed on Medline will be carried out in post-trial.

DISCUSSION

Previous studies have investigated the effectiveness of HRVB compared to physical exercise [68–70]. To the best of our knowledge, there have been no studies about the added value of HRVB on physical exercise to enhance overall quality of life. While recent studies about HRVB training have demonstrated the feasibility and the effectiveness of HRVB in chronic patients [38,42,43], it has not yet been done in cancer patients, namely in hematology. Most clinical studies conclude that HRVB can reduce symptomatology of chronic disease and improve HRV level, supporting our hypothesis that HRVB may be feasible and effective in recovery of hematologic patients.

We hypothesize that HRVB associated with an APA program will be more effective than an APA-only program in improving quality of life during post-treatment in adult hematologic patients and expect the following outcomes from this experimental group: i) significant improvements in overall quality of life and a reported decrease in overall fatigue, anxiety and depression; ii) increased HRV levels, reflecting a better physiological regulation through autonomic control of the heart; iii) better BMI and BP measurements; and iv) less infectious events, relapses and deaths. All of these variables should be improved between T1 and T3. The results recorded at T3 could be sustained through T4, especially if patients are persistent with their home-based practice for both cardiac coherence and physical exercise.

All participating patients will be in remission for hematologic malignancies that have required hospitalization, caused sudden disruptions to their day-to-day lives, and/or have required particular aggressive treatments with high-dose chemotherapy, affecting patients' overall quality of life. To avoid age-related effects, we have chosen a within-subject design and will exclude patients over 70 years.

Our short-term HRV recording protocol is based on the recommendations from Task Force [71] and more recently from Laborde [58], who has suggested guidelines for psychophysiological research. Although electrocardiogram is more accurate, we use the pulse sensor to assess pulse-to-pulse interval data which accurately approximates the inter-beat interval [72]. To analyze HRV data in time-domain and frequency domain, *HRVanalysis* will be used [59].

We place particular importance on describing the intervention and detailing how it will proceed to identify modalities of an effective program for assisting with cancer recovery, especially after hematologic treatments. This proceeding should enhance the implementation of a care pathway in the hematology unit at the Hospital of Reunion Island and facilitate its reproduction in other health care facilities.

In conclusion, the results of the APACHE study should demonstrate effects of HRVB training associated with an APA program on physical functioning and emotional state in treated hematologic patients. We anticipate that overall quality of life in both psychological and physical capacities will improve. Results of this protocol will be published in the hope that our research outcomes may produce relevant knowledge about supportive cancer care in hematology and may infer new perspectives in psychophysiological research in cancer.

List of abbreviations

APACCHE: Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEmatologic patients; APA: Adapted Physical Activity; HRVB: heart rate variability biofeedback; ANS: Autonomic nervous system; HRV: heart rate variability; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R interval; FFT: fast Fourier transform; BP: blood pressure; QLQ-C30: Quality of Life Core Questionnaire; BMI: body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; MCID: minimal clinically important difference; SF-36: Short-Form Health Survey; MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; GPAQ: global physical activity questionnaire; eCRF: electronic case report form.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

APACCHE protocol (version 2.0 of the 07/17/2017) was approved by the French inter-regional ethical committee and registered on ClinicalTrials.gov: NCT03356171 (<https://clinicaltrials.gov/>). Recruitment began February 2018 and the protocol is currently being conducted in the hematology unit of the Hospital of Reunion Island. Anticipated date of completion is June 2020. All patients will have to give their informed verbal consent (approved by the ethics committee) to participate in the study.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

After the completion of the current protocol, data and materials will be available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Funding

This research is supported by the Hospital of Reunion Island and the IRISSE laboratory of the University of Reunion Island with external funding from the Regional Public Health Agency and a Reunion Region research grant. The funders will not have a role in the study design, data collection, analysis, interpretation of results or the manuscript.

Author's contributions

CF, NB, GD, VL, QC, CV contributed to the protocol design and wrote the manuscript. CF, QC, CM, PZ contributed to the execution of experiments. All authors have read and approved the manuscript.

Acknowledgments

The authors wish to express their gratitude to Florian Chouchou for the numerous scientific exchanges which contributed to this work and Christine Juhel for supporting this work. We also thank Boris Auffet for his technical assistance.

REFERENCES

- [1] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
- [2] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- [4] Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2016;34:987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>.
- [5] Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol* 2007;18:i3–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl443>.
- [6] Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:473–82. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.107>.
- [7] Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology* 2009;18:113–27. <https://doi.org/10.1002/pon.1399>.
- [8] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
- [9] Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.03.003>.
- [10] Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis: CIPN: A Critical Analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419–37. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>.
- [11] Franklin DJ. Cancer Rehabilitation: Challenges, Approaches, and New Directions. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007;18:899–924. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.07.007>.
- [12] Baker F, Zabora J, Polland A, Wingard J. Reintegration After Bone Marrow Transplantation. *Cancer Pract* 1999;7:190–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.1999.74005.x>.
- [13] Wu H-S, Harden JK. Symptom Burden and Quality of Life in Survivorship: A Review of the Literature. *Cancer Nurs* 2015;38:E29–54. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000135>.
- [14] Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer

Survivors: Med Sci Sports Exerc 2010;42:1409–26.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>.

- [15] Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, Buffart LM, Nollet F, Brug J, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39:682–90. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.001>.
- [16] Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:321–329. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705917>.
- [17] Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K-D, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub2>.
- [18] Wiskemann J. Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Aging Phys Act* 2013;10:15–8. <https://doi.org/10.1007/s11556-012-0116-2>.
- [19] Van Haren IEPM, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NMA, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MWG. Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* 2013;93:514–28. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120181>.
- [20] Courneya KS. Exercise in Cancer Survivors: An Overview of Research: *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1846–52. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093622.41587.B6>.
- [21] Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>.
- [22] Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>.
- [23] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178–93. <https://doi.org/10.1161/01.res.59.2.178>.
- [24] Elghozi J-L, Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:337–47. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00502.x>.
- [25] Fatissou J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart Int* 2016;11:e32.
- [26] Malik M. Heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996;1:151–181.
- [27] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1984;2:S383-385.
- [28] Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and

- Mortality From Several Causes: The ARIC Study. *Circulation* 2000;102:1239–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1239>.
- [29] Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>.
- [30] Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>.
- [31] Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R815–826. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2002>.
- [32] Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest J* 2004;125:683–690.
- [33] Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>.
- [34] McCraty R, Tomasino D. Heart rhythm coherence feedback. *Proc. First Balt. Forum Neural Regul. Biofeedback Riga Latv., 2004*.
- [35] McCraty R, Zayas MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front Psychol* 2014. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01090>.
- [36] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg DL, Edelberg R, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow: *Psychosom Med* 2003;65:796–805. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19>.
- [37] Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- [38] Gevirtz R. The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications. *Biofeedback* 2013;41:110–20. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.01>.
- [39] Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747–56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.
- [40] Beissner F, Meissner K, Bar K-J, Napadow V. The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *J Neurosci* 2013;33:10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>.
- [41] Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Ann Neurol* 2016;79:709–16. <https://doi.org/10.1002/ana.24642>.
- [42] Wheat AL, Larkin KT. Biofeedback of Heart Rate Variability and Related Physiology: A Critical Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:229–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9133-y>.

- [43] Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017;1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>.
- [44] Mello M, Tanaka C, Dulley FL. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:723–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704227>.
- [45] Kerschman-Schindl K, Wiesinger G, Zauner-Dungl A, Kollmitzer J, Fialka-Moser V, Quittan M. Step aerobic vs. cycle ergometer training: effects on aerobic capacity, coordinative tasks, and pleasure in untrained adults--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:992–8.
- [46] Dault MC, Dugas C. Evaluation of a specific balance and coordination programme for individuals with a traumatic brain injury. *Brain Inj* 2002;16:231–44. <https://doi.org/10.1080/02699050110103300>.
- [47] Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, Graves J, Katsamanis M, Aviles M, et al. Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training. *Biofeedback* 2013;41:98–109. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.08>.
- [48] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.
- [49] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
- [50] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013–1023.
- [51] Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001;33:350–7. <https://doi.org/10.3109/07853890109002089>.
- [52] Gentile S, DELAROZIÈRE JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French ‘multidimensional fatigue inventory’ (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:58–64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x>.
- [53] Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016;16. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>.
- [54] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res* 2002;52:69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
- [55] Lemay KR, Tulloch HE, Pipe AL, Reed JL. Establishing the Minimal Clinically Important Difference for the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Cardiovascular Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39:E6. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000379>.
- [56] Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003;88:1044–52.
- [57] Group WW. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ* 1986;64:929.

- [58] Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol* 2017;08. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>.
- [59] Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00557>.
- [60] Laboratories AC on PS for CPF. ATS statement : Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
- [61] Simmonds MJ. Physical function in patients with cancer: psychometric characteristics and clinical usefulness of a physical performance test battery. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:404–414.
- [62] Martin S, Neale G, Elia M. Factors affecting maximal momentary grip strength. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:137–47.
- [63] Gremeaux V, Troisgros O, Benaïm S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas J-M, et al. Determining the Minimal Clinically Important Difference for the Six-Minute Walk Test and the 200-Meter Fast-Walk Test During Cardiac Rehabilitation Program in Coronary Artery Disease Patients After Acute Coronary Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:611–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.023>.
- [64] Bohannon RW. Single Limb Stance Times: A Descriptive Meta-Analysis of Data From Individuals at Least 60 Years of Age. *Top Geriatr Rehabil* 2006;22:70–77.
- [65] Rikli RE, Jones CJ. Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *J Aging Phys Act* 1999;7:129–61. <https://doi.org/10.1123/japa.7.2.129>.
- [66] Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, et al. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2015;23:985–92. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2425-7>.
- [67] Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 2009;6:790–804.
- [68] Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, Hipp A, Giel KE, Enck P, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: An exploratory pilot study. *J Psychosom Res* 2017;93:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.014>.
- [69] van der Zwan JE, de Vente W, Huizink AC, Bögels SM, de Bruin EI. Physical Activity, Mindfulness Meditation, or Heart Rate Variability Biofeedback for Stress Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40:257–68. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9293-x>.
- [70] de Bruin EI, van der Zwan JE, Bögels SM. A RCT Comparing Daily Mindfulness Meditations, Biofeedback Exercises, and Daily Physical Exercise on Attention Control, Executive Functioning, Mindful Awareness, Self-Compassion, and Worrying in Stressed Young Adults. *Mindfulness* 2016;7:1182–92. <https://doi.org/10.1007/s12671-016-0561-5>.

- [71] 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;93:1043–65.
- [72] Gil E, Orini M, Bailón R, Vergara JM, Mainardi L, Laguna P. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions. *Physiol Meas* 2010;31:1271. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/9/015>.
- [73] Noncommunicable diseases country profiles 2018, World Health Organization; 2018, p. 223.
- [74] Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The Global Burden of Chronic Diseases: Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA* 2004;291:2616. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2616>.
- [75] Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, Knight K, Gano AD, Levan RK, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med* 2004;117:182–92. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.03.018>.
- [76] Zalewski P, Słomko J, Zawadka-Kunikowska M. Autonomic dysfunction and chronic disease. *Br Med Bull* 2018;128:61–74. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy036>.
- [77] Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374–81. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.
- [78] Malik M. Heart Rate Variability.: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use: Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996;1:151–81. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1996.tb00275.x>.
- [79] Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
- [80] Hughson RL, Shoemaker JK. Autonomic responses to exercise: Deconditioning/inactivity. *Auton Neurosci* 2015;188:32–5. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.10.012>.
- [81] Mourot L, Bouhaddi M, Gandelin E, Cappelle S, Nguyen NU, Wolf J-P, et al. Conditions of autonomic reciprocal interplay versus autonomic co-activation: Effects on non-linear heart rate dynamics. *Auton Neurosci* 2007;137:27–36. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.06.284>.
- [82] Fonseca DS, Beda A, Miranda de Sá AMFL, Simpson DM. Gain and coherence estimates between respiration and heart-rate: Differences between inspiration and expiration. *Auton Neurosci* 2013;178:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.03.015>.
- [83] Fattison J, Oswald V, Lalonde F. Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart Rate Variability: An Extended Literature Overview. *Heart Int* 2016;11:heartint.500023. <https://doi.org/10.5301/heartint.5000232>.
- [84] Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747–56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.

- [85] Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000;61:201–16. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4).
- [86] Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007;74:116–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>.
- [87] Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007;74:263–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>.
- [88] Lehrer P. How Does Heart Rate Variability Biofeedback Work? Resonance, the Baroreflex, and Other Mechanisms. *Biofeedback* 2013;41:26–31. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.1.02>.
- [89] McCraty R, Childre D. Coherence: bridging personal, social, and global health. *Altern Ther Health Med* 2010;16:10.
- [90] Jiménez Morgan S, Molina Mora JA. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2017;42:235–45. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9364-2>.
- [91] Yu L-C, Lin I-M, Fan S-Y, Chien C-L, Lin T-H. One-Year Cardiovascular Prognosis of the Randomized, Controlled, Short-Term Heart Rate Variability Biofeedback Among Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Behav Med* 2018;25:271–82. <https://doi.org/10.1007/s12529-017-9707-7>.
- [92] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Scardella A, Siddique M, et al. Biofeedback Treatment for Asthma. *Chest* 2004;126:352–61. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.352>.
- [93] Schuman DL, Killian MO. Pilot Study of a Single Session Heart Rate Variability Biofeedback Intervention on Veterans' Posttraumatic Stress Symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2019;44:9–20. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9415-3>.
- [94] Bertisch SM, Schomer A, Kelly EE, Baloa LA, Hueser LE, Pittman SD, et al. Device-Guided Paced Respiration as an Adjunctive Therapy for Hypertension in Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Feasibility Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:173–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9158-x>.
- [95] Klimov D, Lysy C, Berteau S, Dutrançois J, Dereppe H, Brohet C, et al. Biofeedback on heart rate variability in cardiac rehabilitation: practical feasibility and psychophysiological effects. *Acta Cardiol* 2014;299–307. <https://doi.org/10.2143/AC.69.3.3027833>.
- [96] 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. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9077-2>.
- [97] Tan G, Dao TK, Farmer L, Sutherland RJ, Gevirtz R. Heart Rate Variability (HRV) and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:27–35. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9141-y>.
- [98] Hartogs BM, Bartels-Velthuis AA, Van der Ploeg K, Bos EH. Heart Rate Variability Biofeedback Stress Relief Program for Depression: A Replicated Single-Subject Design. *Methods Inf Med* 2017;56:419–26. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0033>.
- [99] Greenberg BR, Grossman EF, Bolwell G, Reynard AK, Pennell NA, Moravec CS, et al. Biofeedback Assisted Stress Management in Patients with Lung Cancer: A Feasibility

- Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40:201–8. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9277-x>.
- [100] Jester DJ, Rozek EK, McKelley RA. Heart rate variability biofeedback: implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging Ment Health* 2019;23:574–80. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1432031>.
 - [101] Reiner R. Integrating a Portable Biofeedback Device into Clinical Practice for Patients with Anxiety Disorders: Results of a Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:55–61. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>.
 - [102] Trousselard M, Canini F, Claverie D, Cungi C, Putois B, Franck N. Cardiac Coherence Training to Reduce Anxiety in Remitted Schizophrenia, a Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2016;41:61–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9312-y>.
 - [103] Chang W-L, Lee J-T, Li C-R, Davis AHT, Yang C-C, Chen Y-J. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Biol Res Nurs* 2020;22:34–44. <https://doi.org/10.1177/1099800419881210>.
 - [104] Nolan RP, Floras JS, Harvey PJ, Kamath MV, Picton PE, Chessex C, et al. Behavioral Neurocardiac Training in Hypertension: A Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2010;55:1033–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146233>.
 - [105] Nolan RP, Floras JS, Ahmed L, Harvey PJ, Hiscock N, Hendrickx H, et al. Behavioural modification of the cholinergic anti-inflammatory response to C-reactive protein in patients with hypertension: Vagal HR modulation and inflammation. *J Intern Med* 2012;272:161–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02523.x>.
 - [106] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289–96. <https://doi.org/10.1172/JCI30555>.
 - [107] Lehrer PM, Irvin CG, Lu S-E, Scardella A, Roehmheld-Hamm B, Aviles-Velez M, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Does Not Substitute for Asthma Steroid Controller Medication. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2018;43:57–73. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9382-0>.
 - [108] Caldwell YT, Steffen PR. Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2018;131:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.01.001>.
 - [109] Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, et al. Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:19–30. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9029-z>.
 - [110] Lin I-M, Fan S-Y, Yen C-F, Yeh Y-C, Tang T-C, Huang M-F, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:222–32. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.222>.
 - [111] Siepmann M, Aykac V, Unterdörfer J, Petrowski K, Mueck-Weymann M. A Pilot Study on the Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients with Depression and in Healthy Subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:195–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9064-z>.

- [112] Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, et al. A Pilot Study of the Efficacy of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback in Patients with Fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:1–10. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9028-0>.
- [113] Dobbin A, Dobbin J, Ross S, Graham C, Ford M. Randomised controlled trial of brief intervention with biofeedback and hypnotherapy in patients. *J R Coll Physicians Edinb* 2013;43:15–23. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2013.104>.
- [114] Meyer P-W, Friederich H-C, Zastrow A. Breathe to ease - Respiratory biofeedback to improve heart rate variability and coping with stress in obese patients: A pilot study. *Ment Health Prev* 2018;11:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.mhp.2018.06.001>.
- [115] Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Greenberg MA, Gevirtz RN. The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:135–43. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9085-2>.
- [116] Ginsberg JP, Berry ME, Powell DA. Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Altern Ther Health Med* 2010;16:52–60.
- [117] Kim S, Zemon V, Cavallo MM, Rath JF, McCraty R, Foley FW. Heart rate variability biofeedback, executive functioning and chronic brain injury. *Brain Inj* 2013;27:209–22. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.729292>.
- [118] Hallman DM, Olsson EMG, von Schéele B, Melin L, Lyskov E. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Subjects with Stress-Related Chronic Neck Pain: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:71–80. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9147-0>.
- [119] Weeks DL, Whitney AA, Tindall AG, Carter GT. Pilot Randomized Trial Comparing Inter-session Scheduling of Biofeedback Results to Individuals with Chronic Pain: Influence on Psychologic Function and Pain Intensity. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:869–78. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000285>.
- [120] Patron E, Messerotti Benvenuti S, Favretto G, Valfrè C, Bonfà C, Gasparotto R, et al. Biofeedback Assisted Control of Respiratory Sinus Arrhythmia as a Biobehavioral Intervention for Depressive Symptoms in Patients After Cardiac Surgery: A Preliminary Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013;38:1–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9202-5>.
- [121] Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, Stanley J, Pang C, Picton P, et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J* 2005;149:1137.e1-1137.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.015>.
- [122] Larsen PD, Tzeng YC, Sin PYW, Galletly DC. Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;174:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.021>.
- [123] Lin IM, Tai LY, Fan SY. Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *Int J Psychophysiol* 2014;91:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>.
- [124] Modesti PA, Ferrari A, Bazzini C, Boddi M. Time sequence of autonomic changes induced by daily slow-breathing sessions. *Clin Auton Res* 2015;25:95–104. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0255-9>.

- [125] De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci* 2012;122:323–8. <https://doi.org/10.1042/CS20110299>.
- [126] Wu JK, Huang Z, Zhang Z, Xiao W, Jiang H. Quantitative Assessment of Autonomic Regulation of the Cardiac System. *J Healthc Eng* 2019;2019:1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/4501502>.

ANNEXE 4 - Revue systématique : article 2

Heart rate variability biofeedback in chronic disease management: a systematic review.

Claire Fournié¹, Florian Chouchou¹, Georges Dalleau¹, Teddy Caderby¹, Quentin Cabrera², Chantal Verkindt¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, UFR des Sciences de l'Homme et de l'Environnement, Université de la Réunion, Le Tampon, La Réunion, France

² Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

Article soumis dans *Psychophysiology* le 23/05/2020..

Abstract

Background: Heart rate variability biofeedback (HRVB) is a behavioral intervention applied to manage patients affected by chronic diseases.

Method: A systematic search was performed according to eligibility criteria including adults affected by a chronic disease, HRVB as main treatment with or without control condition, and psychophysiological outcomes as dependent variables.

Results: In total, 32 articles were included. Reported results revealed patient satisfaction without adverse effects and significant positive effects were observed in 2/2 studies concerning hypertension, 12/15 studies concerning depression, 9/12 studies concerning stress and anxiety and 4/5 studies concerning sleep quality in various patient profiles. Clinical outcomes were often positively correlated with HRV indices, suggesting the potential regulatory effect of HRVB on autonomic function.

Conclusions: HRVB could be effective in managing patients with chronic diseases. Further investigations are required to confirm these results and recommend the most effective method.

Keywords: Heart rate variability, biofeedback, behavioral medicine, chronic disease, psychophysiological outcomes.

Abbreviations: HRV: heart rate variability; ECG: electrocardiogram; ANS: autonomic nervous system; SNS: sympathetic nervous system; PNS: parasympathetic nervous system; BP: blood pressure; RSA: respiratory sinus arrhythmia; BP: Blood Pressure; SDNN: standard deviation of normal-to-normal RR intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; HF: high frequency; LF: low frequency; VLF: very low frequency; HRVB: heart rate variability biofeedback; PTSD: Post-traumatic stress disorder; RCT: randomized controlled trial.

INTRODUCTION

The World Health Organization considers that noncommunicable chronic diseases, including cardiovascular disease, cancer, chronic respiratory disease, diabetes and mental health conditions, were responsible for almost 70% of all deaths worldwide in 2016 (Anon 2018). Their global prevalence is increasing and this burden is leading to growing social and economic consequences (Yach et al. 2004). The quality and effectiveness of disease management is therefore a major concern for improving patient care and reducing health care costs (Ofman et al. 2004). Chronic diseases produce impairments of the autonomous nervous system (ANS) balance characterized by sympathetic overstimulation that is associated with various symptoms and disorders (Zalewski, Słomko, and Zawadka-Kunikowska 2018). Disease generates a vigilance state of the organism with behavioral and somatic consequences, such as hypersecretion of stress hormones (e.g., cortisol, norepinephrine), sleep alterations, release of inflammatory mediators (e.g., IL-6), hypertension, or immune dysfunction, which may contribute to health deterioration and the development of comorbidities (Chrousos 2009).

Heart rate variability (HRV), measured at rest, is used to index the ANS balance and is considered as a biomarker of health (Shaffer, McCraty, and Zerr 2014). HRV is characterized by time variations between each heartbeat that corresponds to the RR interval of the electrocardiogram (ECG) (Malik 1996). HRV level is measured in the time domain and in the frequency domain of the ECG or pulse wave recordings (Malik 1996; Shaffer and Ginsberg 2017). In the time domain, the standard deviation of normal-to-normal RR intervals (SDNN) reflects both sympathetic and parasympathetic modulations on HR, while the root mean square of successive RR interval differences (RMSSD) reflects parasympathetic activity (Malik 1996; Shaffer and Ginsberg 2017). In the frequency domain, the high frequency band (HF) corresponds exclusively to parasympathetic activity; the low frequency (LF) band reflects the baroreflex activity modulated by both parasympathetic and sympathetic activities; and the very low frequency (VLF) band corresponds to long-term regulation, mainly due to hormonal activity (Malik 1996; Shaffer and Ginsberg 2017).

A high HRV reflects the ability of the cardiac system to adapt to changes made in the internal and external environments, for example stressful situations or exercise; low variability, on the contrary, is a risk indicator for cardiovascular morbidity and mortality (Dekker et al. 2000), and has also been associated with psychological disorders such as anxiety (Chalmers et al. 2014) and depression (Kemp et al. 2010). Moreover, patients with noncommunicable diseases and multiple symptoms typically adopt a more sedentary lifestyle which contributes to ANS imbalance (Hughson and Shoemaker 2015) and a decrease in HRV compared to healthy people (Zalewski et al. 2018).

Cardiac variability mainly results from the sympatho-vagal balance between the sympathetic nervous system (SNS) and the parasympathetic nervous system (PNS) (Elghozi and Julien 2007; Mourrot et al. 2007). Both of these interdependent systems modulate the heart rate (HR) by either accelerating or decelerating it according to physiological mechanisms involved in short-term HRV regulation, especially baroreflex control and respiratory sinus arrhythmia (RSA) (Elghozi and Julien 2007). The first regulates blood pressure (BP) by increasing HR when BP decreases and vice versa; the second increases HR during inspiration and decreases HR during expiration (Fonseca et al. 2013). HRV can be modulated by other physiological factors such as hormones and inflammation as well as neuropsychological factors (emotions, cognitive regulation) and environmental factors (physical exercise, tobacco, alcohol) (Fatisson, Oswald, and Lalonde 2016). Especially, neural exchanges between the central autonomic network and cardiac activity imply the influence of the brainstem, cortical and subcortical structures on cardiac activity and, reciprocally, the influence of cardiac activity on cerebral activity (Laborde, Mosley, and Thayer 2017; Shaffer et al. 2014). Current research indicates that the amygdala, insula and anterior cingulate are involved in emotional processing, which suggests a link between emotional states and HRV (Ruiz Vargas et al. 2016; Thayer et al. 2012). This postulate based on heart-brain

connections originates from several theories including the neurovisceral integration model (Thayer and Lane 2000), the polyvagal theory (Porges 2007), the biobehavioral model (Grossman and Taylor 2007), the resonance frequency model (Lehrer 2013) and the psychophysiological coherence model (McCraty and Childre 2010).

Heart rate variability biofeedback (HRVB) is a behavioral intervention used for its regulatory effects on ANS balance by reestablishing vagal tone and increasing HRV, and improving emotional self-regulation (Gevirtz 2013; McCraty and Zayas 2014). When breathing decreases to approximately 6 breaths/min, baroreflex and breath synchronize themselves and produce a specific pattern of HRV (Lehrer and Gevirtz 2014). This cardiac coherence state occurs at a resonance frequency of approximately 0.1 Hz, creating high amplitudes in sine wave oscillations of the HRV signal and a notable peak in the LF band of the HRV frequency spectrum (Vaschillo, Vaschillo, and Lehrer 2006). Since the late 1990s, numerous studies have investigated the effects of HRVB on various psychophysiological symptoms related to chronic diseases (Gevirtz 2013; Wheat and Larkin 2010), and a standardized method of training has been proposed by Lehrer (Lehrer et al. 2013). A meta-analysis has already highlighted the beneficial effects of HRVB on stress (Goessl, Curtiss, and Hofmann 2017), and a systematic review indicated possible benefits of HRVB on sports performance (Jiménez Morgan and Molina Mora 2017).

In the current systematic review, we aimed to determine whether HRVB could be a feasible and effective nonpharmacological intervention to manage patients affected by chronic diseases. Consequently, we reviewed all studies involving adult patients that investigated HRVB training effects on psychophysiological outcomes related to chronic diseases.

METHODS

Search strategy

Articles published up to March 31, 2020 in the electronic databases PubMed/Medline, Springer Link, and ScienceDirect/Elsevier were screened. The search strategy with keywords and filters is presented in table 1.

Table 1: Search strategy

PubMed/Medline	Springer Link	ScienceDirect/Elsevier
<i>Directly in the search bar</i> ("biofeedback") AND ("heart rate variability" OR "cardiac coherence" OR "psychophysiological coherence" OR "respiratory sinus arrhythmia") AND ("intervention" OR "training") AND ("pain" OR "fatigue" OR "anxiety" OR "depression" OR "quality of life" OR "sleep disturbance" OR "cognitive abilities" OR "executive functioning" OR "inflammation" OR "psychological well-being" OR "emotional distress" OR "hypertension"). Regarding research using ScienceDirect, we used the "research articles" filter and we used ("biofeedback") AND ("heart rate variability" OR "cardiac coherence" OR "psychophysiological coherence" OR "respiratory sinus arrhythmia") AND ("intervention" OR "training")		<i>Advanced search</i> Find articles with these terms: ("pain" OR "fatigue" OR "anxiety" OR "depression" OR "quality of life" OR "sleep disturbance" OR "cognitive abilities" OR "executive functioning" OR "inflammation" OR "psychological well-being" OR "emotional distress" OR "hypertension") Title, abstract or keywords: (« biofeedback ») AND ("heart rate variability" OR "cardiac coherence" OR "psychophysiological coherence" OR "respiratory sinus arrhythmia") AND ("intervention" OR "training")
No filters	Filters: "Articles"; English and French languages	Filters: "Research articles"

Eligibility criteria

Included in the systematic review were all studies that met the following specific requirements of our predefined PICOS criteria relating to population, intervention, comparison, outcome and study design: scientific research articles in English and French including adult patients (older than 18 years) affected by a chronic disease; reporting the effects of HRVB as an intended treatment for psychophysiological symptoms considered as dependent variables; evaluating training effects of HRVB from at least two sessions with instructions for control frequency breathing at approximately 6 breaths/min; and using a biofeedback device displaying the HRV in real time. We excluded studies that combined HRVB training with another intervention (e.g., psychotherapy). To provide a comprehensive review of HRVB intervention for clinical outcomes, we included all study designs and comparison methods with or without a control group.

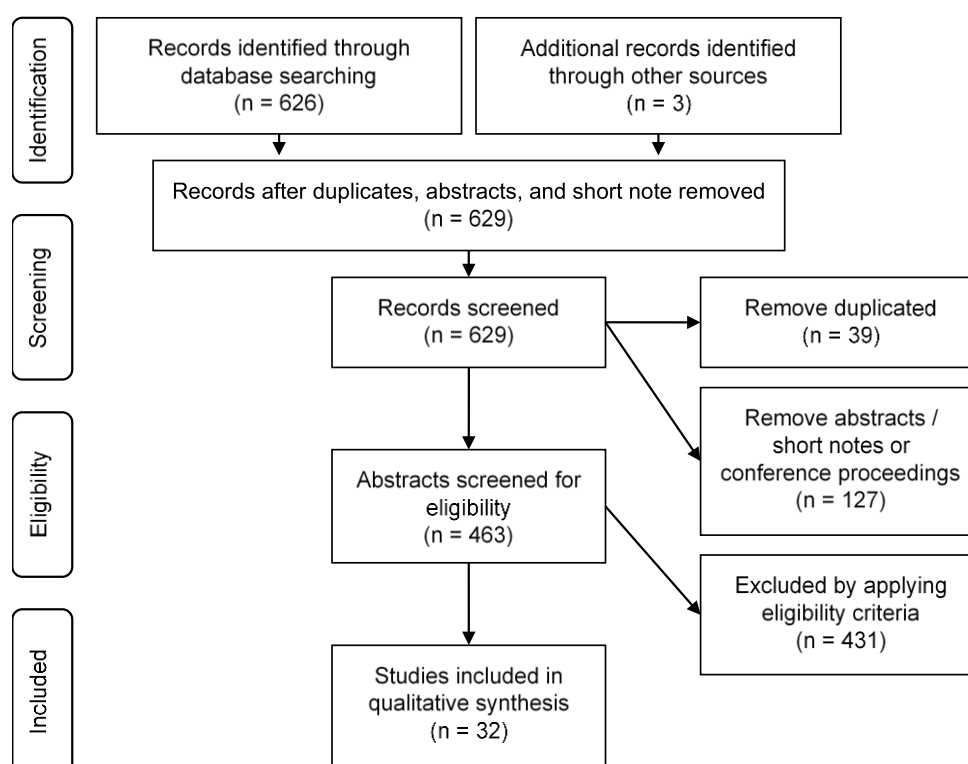
Study selection and data extraction

Study selection was made by manually screening abstracts and then making adjustments based on each article's content to avoid accidental inclusion and exclusion. Articles were first classified according to whether or not they met PICOS criteria; articles matching our eligibility criteria were then catalogued, specifying details on method, measurements, and results. To avoid risk of selection bias, and accidental inclusion and exclusion, the database was reviewed by all co-authors to correct errors where necessary.

RESULTS

Our search strategy provided a total of 626 articles (PubMed: 95; ScienceDirect: 23; Springer Link: 508), 3 additional articles were identified from references of some articles and 32 were included according process selection presented in figure 1. These 32 remaining research articles involved 1176 patients (37.9 ± 39.4) and evaluated psychophysiological outcomes as main objective. They are summarized in table 2.

Figure 1: PRISMA flow diagram



Feasibility in chronic patients

Adhesion

HRVB feasibility was tested among patients with various chronic situations. Dropouts were reasonable with a maximum dropout rate of almost 25% for the HRVB participants in a longitudinal study over one year [91] and a participation rate of more than 70% for HRVB daily practice [92,93]. Some studies mentioned reasons for dropouts such as time constraints, transport issues [70,94–97], lack of motivation [98], financial issues [96] and medical problems [96,99]. One protocol had to be terminated prematurely because of high dropout in patients affected by lung cancer due to the worsening physical health or death related to the disease evolution, therefore they were not related to the HRVB protocol per se [99].

Satisfaction

Overall, patients reported good satisfaction in stress reduction and positive emotion enhancement during biofeedback and maintained long-term persistent benefits [93,97,100–102]. No studies have reported patient's dissatisfaction. Patients in remitted schizophrenia willingly completed the intervention with no attendance obligation and most wished to continue thereafter because of reported feelings of psychological benefits [102]. Among older patients with psychiatric symptoms, a 67% satisfaction rate was reported for positive effects on anxiety or worry, along with a 56% satisfaction rate for depressive state or sadness and 50% satisfaction regarding stress [100].

Adverse effects

No serious adverse effects were related to HRVB practice, which confirms the feasibility of HRVB in chronic patients. Some slight adverse effects were reported such as dizziness and feelings of anxiety during biofeedback [101], and anxiety because of the inherent pressure felt by patients to meet the specified breathing targets of the biofeedback device [100]. However, these issues were reported only in the early stages and disappeared during the protocols [101]. To avoid possible aggravations related to slow breathing and hyperventilation, a familiarization period have been implemented in a protocol to progressively decrease the respiration rate from a natural rhythm of ~14 breaths/min to a target rate of ~6 breaths/min [91,103].

Effectiveness on psychophysiological outcomes

Hypertension

Two studies evaluating BP in 90 hypertensive patients concluded that HRVB was effective in reducing BP. Results showed a mean reduction in systolic BP of -9.6 ± 11.8 mmHg [94] and of -2.1 ± 0.9 mmHg [104] after 8 weeks of daily practice. In a RCT of 65 patients, HRVB versus autogenic relaxation was effective in reducing 24-h mean arterial pressure, 24-h systolic BP and 24-h diastolic BP [104]. A longitudinal study of 210 patients with coronary artery disease indicated an improvement of one-year cardiovascular prognosis, demonstrated by a reduction in readmission and all-cause emergency visits [91]. In contrast, a study including 24 patients with coronary artery disease did not find a reduction in BP: all baseline systolic and diastolic BP values were within normal limits as the patients were already on beta-blocker medication at the inclusion [95].

Inflammatory state

An inverse association between changes in the inflammatory state (measured from high sensitivity CRP and IL-6) and efferent vagal activity (measured from HF power, RR interval and baroreflex activity) have been observed in a study of 65 hypertensive patients [105]. Authors assumed that an increase in

efferent vagal activity could suppress pro-inflammatory factors according to the cholinergic anti-inflammatory reflex model described by Tracey [106], indicating possible anti-inflammatory effects of HRVB [105].

Asthma disorders

Two RCTs including 94 and 64 patients concluded that patients improved both asthma symptoms and pulmonary function as well as reducing airway inflammation and medication consumption [92,107]. HRVB was more effective than electroencephalogram (EEG) biofeedback and standard care only in reducing medication consumption [92] and airway inflammation [107] and equally effective than active controls in improving asthma symptoms [92,107], sensitivity of airways [107] and pulmonary function [107].

Depression, anxiety and emotional state

On 15 studies investigating depression as a dependent variable, 12 reported significant positive effects of HRVB; likewise, on 12 studies considering stress and anxiety, 9 showed significant positive effects of HRVB. Depression, stress and anxiety reduced significantly in 12 studies totaling 326 various patient profiles who suffered from depression [98,108–111], chronic pain [112,113], chronic stress [69,101], psychiatric disorders [100,102] and obesity [114]. Both anxiety and depression reduction were maintained several weeks to 1 year after HRVB training [69,91,110–113].

Other positive outcomes related to well-being and emotional state were evaluated such as increased mindful awareness, self-compassion, or well-being; and decreased worrying, anger, or hostility in 3 studies of 175 patients affected by chronic stress [69,70,101] and 1 study of 10 patients in remitted schizophrenia [102].

Sleep disturbances

Of 5 studies investigated sleep disturbances, 4 studies totaling 186 patients showed improvements in sleep quality after HRVB in major depressive disorders [110], PTSD [115] and anxiety disorders [69,101]. However, no sleep improvements were measured in 12 fibromyalgia patients [112].

Specific symptoms of post-traumatic stress disorder

PTSD-specific symptoms reduced significantly after 4 to 8 weeks of HRVB training in 3 studies including 60 patients [93,97,115]. Results showed long-term effects at 16-week follow-up [93] and were associated with reductions in insomnia and depression [115]. HRVB failed to be more effective than standard care in a study with a small sample size of 20 patients [97] and HRVB seemed to have equal effects as progressive muscle relaxation in another study involving 38 patients [115].

Cognitive performances

Rare studies suggested promising outcomes for cognitive abilities with enhancement of attention skills and executive functioning in patients affected by chronic stress [70], attention skills in patients with psychiatric symptoms [100], and memory in PTSD patients [116]. In 38 patients with acute ischemic stroke, results showed significant improvement of cognitive function [103]. But, in 13 patients with chronic brain injury, no enhancement of cognitive skills was found, probably due to the nature of neurological damage [117].

Pain

After HRVB training, refractory pain symptoms were reduced in 3 studies involving 12 fibromyalgia patients [112], 61 patients with irritable bowel syndrome [113] and 24 patients with stress related chronic neck-shoulder pain [118]. Two studies revealed that benefits were maintained 3 months after

the HRVB training [112,113]. However, these results are nuanced by another study that did not show significant pain reduction in patients with various profiles of chronic pain [119]. No data was provided regarding painkillers prescription and/or consumption.

Lifestyle

Improvements in quality of life, especially a more active lifestyle and an increase in both social and physical functioning, co-occurred with a decrease of pain [113,118], and PTSD-specific symptoms [93,115]. In fibromyalgia patients, depressive symptoms decreased at post-intervention, and 3 months later both quality of life enhancement and pain reduction were measured [112]. However, a study of 35 heart failure patients showed exercise tolerance improvements through greater distance covered in 6-min and less dyspnea at the 12-week follow-up, but did not observe a significant improvements in quality of life [96].

DISCUSSION

Changes in HRV could mediated the intervention effects

Among 32 studies of the systematic review, 18 reported the HRVB effects on HRV. Firstly, an increase in coherence ratio across sessions [95,98,116,117], indicating a high synchronization between the respiratory and cardiovascular systems, probably illustrates that patients correctly performed HRVB exercises; secondly, a decrease in mean HR [104,109,111] and respiratory rate at rest [110,114] across sessions could suggest effects related to regular practice. Changes of HRV indices in temporal domain such as SDNN [103,108–110,114,115], pNN50 [109], or RMSSD [103]; and in frequency domain such as total power [92,103,110,114,120] revealed a cardiac autonomic control enhancement [78]. Some studies have demonstrated correlations between improved clinical outcomes and improved HRV indices [105,115–117,120,121]. These results suggest that HRVB may have regulatory effects on autonomic function, thereby improving psychophysiological outcomes as already suggested in the literature [38,89].

Problematic interpretation of HRV

At rest and when breathing is spontaneous (around 10-15 breaths/min), the HF power reflects the PNS arousal and the LF power reflects mainly baroreflex activity produced by both SNS and PNS [24]. Consequently, while an increase in HF power demonstrates with certainty an increase of PNS arousal, an increase in LF power could indicate an increase of baroreflex control mediated by ANS regulation [24]. In the studies included in this review, results about HRV in the frequency domain were overall interpreted as the reestablishment of vagal tone, displayed for either in HF band or LF band. Indeed, the influence of respiratory rate on HRV frequency spectrum reveals that vagal activity may cross over in LF band for a respiratory rate below 9 breaths/min [37,58,79].

Several methodological aspects about HRV signal acquisition differed between protocols, such as the recording duration, the device used (ECG or pulse sensor), the HRV parameters measured and the conditions of breathing. The breathing was not monitored and no information about frequency breathing, tidal volume or inspiration: expiration ratio were provided despite their known effects on HRV [122]. Additionally, other factors could be involved in HRV alterations, such as medication and physical activity [83] that must be considered as confounding variables. Consequently, results of the HRV indices improvement should be carefully interpreted as they do not yet demonstrate a causal link between HRVB and ANS regulation.

HRVB versus other interventions

As part of this systematic review, we also considered the various protocol designs. HRVB was generally effective compared to standard care or wait list control groups [91,92,108,110,114,118] but failed to

be more effective than active controls involving other non-pharmacological interventions [69,70,92,107,113,115,121]. This is not surprising given that autogenic relaxation [121], progressive muscle relaxation [115], electroencephalogram biofeedback [92,107], hypnotherapy [113], mindfulness meditation and physical exercise [69,70] have positive effects on psychophysiological outcomes. However, the present systematic review concluded that none of other non-pharmacological interventions used as control condition enhanced HRV indices (table 2).

Recommendations related to HRVB training schedule

Reviewed protocols mostly offered 4 to 12 supervised sessions supported by regular home practice. Supervised sessions were provided to ensure the achievement of HRVB exercises, while home practice was intended to reinforce diaphragmatic breathing instruction and to stimulate HRV reactivity. Authors noted a dose-response effect between HRVB practice and symptomatology reduction [69,70,94,101], suggesting the need for regular practice in order to produce the expected effects. Based on the findings explored, we can assume that optimal practice should include at least one supervised session followed by regular home practice of at least 10 min daily for 4 weeks. This conclusion is approximately congruent with previously published guidelines for HRVB protocols recommending 5 supervised sessions with 20-min daily practice [47]. Considering dropouts due to time constraints, a shorter practice times might be preferred by patients. But, HRVB practice is likely effective when adapted to the patient profile according to their abilities, with the possibility of offering more supervised sessions and longer protocols when necessary.

Recommendations related to HRVB training content

Particular useful components have been suggested by some authors: the inclusion of a familiarization period of the slow breathing at the beginning of the protocol to avoid slight adverse effects (dizziness or breathlessness) [91,103]; pursed-lips abdominal breathing with slightly prolonged exhalation to learn the slow abdominal breathing technique [92,103]; and a gradual reduction in the time exposed to visual biofeedback over the course training to promote greater autonomy in HRVB practice [119]. Lehrer's protocol warns against breathing too deeply to overcompensate for slow breathing [47]. Regarding the modalities of the respiratory instructions, further investigations are needed to outline the most effective method. While some authors postulate that a 1:1 ratio (inspiration : expiration) is more effective than prolonged expiration (40% inspiration and 60% expiration) to increase HRV [123], others have shown significant positive effects of a 1:2 ratio on HRV and baroreflex sensitivity [124]. HRVB was often based on approximately 6 breaths/min, although it has been established that the individual HR resonance frequency makes it easier to reach cardiac coherence state [22].

Perspective for future research

Our results are congruent with other reviews reporting positive effects of HRVB on clinical outcomes and concluding that HRVB is feasible and promising to manage patients affected by chronic diseases [38,42,43]. Overall, the authors argued that HRVB could reestablish ANS balance and emotional self-regulation, which is illustrated by the association between clinical outcomes enhancement and HRV indices improvement [105,116,117,120,121]. Considering the implication of the ANS in the pathogenesis [125] and that HRV is a marker of cardiovascular morbidity [28], a possible regulatory effect of HRVB on autonomic function offers promising prospects in psychophysiological research.

Additional RCTs must be conducted to more accurately evaluate the effectiveness of HRVB compared to control standard care and active control conditions (e.g., relaxation, mindfulness meditation, physical exercise). Among others, breathing (frequency, tidal volume and inspiration to expiration ratio), physical exercise and medication should be monitored as confounding variables [83]. The different temporal and frequency indices of HRV must be carefully interpreted according to breathing rate and HRV signal acquisition [79]. For a better assessment of autonomic function by HRV, research

on alternative analytical methods aiming a better extraction of the information contained in HRV should be developed and used in the future. Quantitative assessment of autonomic regulation could also better highlight the effects of HRVB on it [126]. Finally, with regards to both intervention methods and data reporting, standard guidelines should be followed in future studies to strengthen the impact of meta-analyses and systematic reviews [58].

CONCLUSION

The extreme heterogeneity in populations and outcomes within this systematic review makes drawing mechanistic conclusions connecting HRVB to intervention outcomes difficult. However, our results analysis suggest that psychophysiological improvements highlight on the one hand a regulatory effect of HRVB on cardiovascular and respiratory systems, all in close interactions; and suggest on the other hand that HRVB is effective on emotional distress, offering promising to patients with psychological disorders. While further investigations are needed to determine the most effective method, it is clear that HRVB could be considered as an effective non-pharmacological intervention to improve some psychophysiological outcomes and helpful in the management of patients affected by chronic diseases.

Acknowledgments

We would thank Kalie Tépei for her technical assistance.

Declarations of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This work was supported by a Regional Research Grant (grant #DIREN/20161440) from the Région Réunion and from the European Regional Development Fund (FEDER).

REFERENCES

- [1] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
- [2] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- [4] Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2016;34:987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>.
- [5] Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol* 2007;18:i3–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl443>.
- [6] Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and

- Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:473–82. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.107>.
- [7] Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology* 2009;18:113–27. <https://doi.org/10.1002/pon.1399>.
- [8] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
- [9] Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.03.003>.
- [10] Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis: CIPN: A Critical Analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419–37. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>.
- [11] Franklin DJ. Cancer Rehabilitation: Challenges, Approaches, and New Directions. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007;18:899–924. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.07.007>.
- [12] Baker F, Zabora J, Polland A, Wingard J. Reintegration After Bone Marrow Transplantation. *Cancer Pract* 1999;7:190–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.1999.74005.x>.
- [13] Wu H-S, Harden JK. Symptom Burden and Quality of Life in Survivorship: A Review of the Literature. *Cancer Nurs* 2015;38:E29–54. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000135>.
- [14] Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Med Sci Sports Exerc 2010;42:1409–26. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>.
- [15] Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, Buffart LM, Nollet F, Brug J, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39:682–90. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.001>.
- [16] Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:321–329. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705917>.
- [17] Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K-D, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub2>.
- [18] Wiskemann J. Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Aging Phys Act* 2013;10:15–8. <https://doi.org/10.1007/s11556-012-0116-2>.
- [19] Van Haren IEPM, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NMA, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MWG. Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* 2013;93:514–28. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120181>.

- [20] Courneya KS. Exercise in Cancer Survivors: An Overview of Research: *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1846–52. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093622.41587.B6>.
- [21] Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>.
- [22] Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>.
- [23] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178–93. <https://doi.org/10.1161/01.res.59.2.178>.
- [24] Elghozi J-L, Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:337–47. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00502.x>.
- [25] Fatisson J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart Int* 2016;11:e32.
- [26] Malik M. Heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996;1:151–181.
- [27] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1984;2:S383-385.
- [28] Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Several Causes: The ARIC Study. *Circulation* 2000;102:1239–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1239>.
- [29] Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>.
- [30] Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>.
- [31] Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R815–826. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2002>.
- [32] Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest J* 2004;125:683–690.
- [33] Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:129–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>.
- [34] McCraty R, Tomasino D. Heart rhythm coherence feedback. *Proc. First Balt. Forum Neural Regul. Biofeedback Riga Latv., 2004*.

- [35] McCraty R, Zayas MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front Psychol* 2014. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01090>.
- [36] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg DL, Edelberg R, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow: *Psychosom Med* 2003;65:796–805. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19>.
- [37] Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- [38] Gevirtz R. The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications. *Biofeedback* 2013;41:110–20. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.01>.
- [39] Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747–56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.
- [40] Beissner F, Meissner K, Bar K-J, Napadow V. The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *J Neurosci* 2013;33:10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>.
- [41] Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Ann Neurol* 2016;79:709–16. <https://doi.org/10.1002/ana.24642>.
- [42] Wheat AL, Larkin KT. Biofeedback of Heart Rate Variability and Related Physiology: A Critical Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:229–42. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9133-y>.
- [43] Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017:1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>.
- [44] Mello M, Tanaka C, Dulley FL. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:723–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704227>.
- [45] Kersch-Schindl K, Wiesinger G, Zauner-Dunzl A, Kollmitzer J, Fialka-Moser V, Quittan M. Step aerobic vs. cycle ergometer training: effects on aerobic capacity, coordinative tasks, and pleasure in untrained adults--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:992–8.
- [46] Dault MC, Dugas C. Evaluation of a specific balance and coordination programme for individuals with a traumatic brain injury. *Brain Inj* 2002;16:231–44. <https://doi.org/10.1080/02699050110103300>.
- [47] Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, Graves J, Katsamanis M, Aviles M, et al. Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training. *Biofeedback* 2013;41:98–109. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.08>.
- [48] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.
- [49] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30:473–83.

- [50] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013–1023.
- [51] Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001;33:350–7. <https://doi.org/10.3109/07853890109002089>.
- [52] Gentile S, DELAROZIÈRE JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French ‘multidimensional fatigue inventory’ (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:58–64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x>.
- [53] Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016;16. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>.
- [54] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res* 2002;52:69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
- [55] Lemay KR, Tulloch HE, Pipe AL, Reed JL. Establishing the Minimal Clinically Important Difference for the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Cardiovascular Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39:E6. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000379>.
- [56] Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003;88:1044–52.
- [57] Group WW. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ* 1986;64:929.
- [58] Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol* 2017;08. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>.
- [59] Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00557>.
- [60] Laboratories AC on PS for CPF. ATS statement : Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
- [61] Simmonds MJ. Physical function in patients with cancer: psychometric characteristics and clinical usefulness of a physical performance test battery. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:404–414.
- [62] Martin S, Neale G, Elia M. Factors affecting maximal momentary grip strength. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:137–47.
- [63] Gremeaux V, Troisgros O, Benaïm S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas J-M, et al. Determining the Minimal Clinically Important Difference for the Six-Minute Walk Test and the 200-Meter Fast-Walk Test During Cardiac Rehabilitation Program in Coronary Artery Disease Patients After Acute Coronary Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:611–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.023>.
- [64] Bohannon RW. Single Limb Stance Times: A Descriptive Meta-Analysis of Data From Individuals at Least 60 Years of Age. *Top Geriatr Rehabil* 2006;22:70–77.

- [65] Rikli RE, Jones CJ. Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *J Aging Phys Act* 1999;7:129–61. <https://doi.org/10.1123/japa.7.2.129>.
- [66] Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, et al. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2015;23:985–92. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2425-7>.
- [67] Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 2009;6:790–804.
- [68] Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, Hipp A, Giel KE, Enck P, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: An exploratory pilot study. *J Psychosom Res* 2017;93:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.014>.
- [69] van der Zwan JE, de Vente W, Huizink AC, Bögels SM, de Bruin EI. Physical Activity, Mindfulness Meditation, or Heart Rate Variability Biofeedback for Stress Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40:257–68. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9293-x>.
- [70] de Bruin EI, van der Zwan JE, Bögels SM. A RCT Comparing Daily Mindfulness Meditations, Biofeedback Exercises, and Daily Physical Exercise on Attention Control, Executive Functioning, Mindful Awareness, Self-Compassion, and Worrying in Stressed Young Adults. *Mindfulness* 2016;7:1182–92. <https://doi.org/10.1007/s12671-016-0561-5>.
- [71] 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;93:1043–65.
- [72] Gil E, Orini M, Bailón R, Vergara JM, Mainardi L, Laguna P. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions. *Physiol Meas* 2010;31:1271. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/9/015>.
- [73] Noncommunicable diseases country profiles 2018, World Health Organization; 2018, p. 223.
- [74] Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The Global Burden of Chronic Diseases: Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA* 2004;291:2616. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2616>.
- [75] Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, Knight K, Gano AD, Levan RK, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med* 2004;117:182–92. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.03.018>.
- [76] Zalewski P, Słomko J, Zawadka-Kunikowska M. Autonomic dysfunction and chronic disease. *Br Med Bull* 2018;128:61–74. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy036>.
- [77] Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374–81. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.

- [78] Malik M. Heart Rate Variability.: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use: Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996;1:151–81. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1996.tb00275.x>.
- [79] Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
- [80] Hughson RL, Shoemaker JK. Autonomic responses to exercise: Deconditioning/inactivity. *Auton Neurosci* 2015;188:32–5. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.10.012>.
- [81] Mourot L, Bouhaddi M, Gandelin E, Cappelle S, Nguyen NU, Wolf J-P, et al. Conditions of autonomic reciprocal interplay versus autonomic co-activation: Effects on non-linear heart rate dynamics. *Auton Neurosci* 2007;137:27–36. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.06.284>.
- [82] Fonseca DS, Beda A, Miranda de Sá AMFL, Simpson DM. Gain and coherence estimates between respiration and heart-rate: Differences between inspiration and expiration. *Auton Neurosci* 2013;178:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.03.015>.
- [83] Fatisson J, Oswald V, Lalonde F. Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart Rate Variability: An Extended Literature Overview. *Heart Int* 2016;11:heartint.500023. <https://doi.org/10.5301/heartint.5000232>.
- [84] Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747–56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.
- [85] Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000;61:201–16. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4).
- [86] Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007;74:116–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>.
- [87] Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007;74:263–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>.
- [88] Lehrer P. How Does Heart Rate Variability Biofeedback Work? Resonance, the Baroreflex, and Other Mechanisms. *Biofeedback* 2013;41:26–31. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.1.02>.
- [89] McCraty R, Childre D. Coherence: bridging personal, social, and global health. *Altern Ther Health Med* 2010;16:10.
- [90] Jiménez Morgan S, Molina Mora JA. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2017;42:235–45. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9364-2>.
- [91] Yu L-C, Lin I-M, Fan S-Y, Chien C-L, Lin T-H. One-Year Cardiovascular Prognosis of the Randomized, Controlled, Short-Term Heart Rate Variability Biofeedback Among Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Behav Med* 2018;25:271–82. <https://doi.org/10.1007/s12529-017-9707-7>.

- [92] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Scardella A, Siddique M, et al. Biofeedback Treatment for Asthma. *Chest* 2004;126:352–61. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.352>.
- [93] Schuman DL, Killian MO. Pilot Study of a Single Session Heart Rate Variability Biofeedback Intervention on Veterans' Posttraumatic Stress Symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2019;44:9–20. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9415-3>.
- [94] Bertisch SM, Schomer A, Kelly EE, Baloa LA, Hueser LE, Pittman SD, et al. Device-Guided Paced Respiration as an Adjunctive Therapy for Hypertension in Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Feasibility Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:173–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9158-x>.
- [95] Klimov D, Lysy C, Berteau S, Dutrançois J, Dereppe H, Brohet C, et al. Biofeedback on heart rate variability in cardiac rehabilitation: practical feasibility and psychophysiological effects. *Acta Cardiol* 2014;299–307. <https://doi.org/10.2143/AC.69.3.3027833>.
- [96] 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. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9077-2>.
- [97] Tan G, Dao TK, Farmer L, Sutherland RJ, Gevirtz R. Heart Rate Variability (HRV) and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:27–35. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9141-y>.
- [98] Hartogs BM, Bartels-Velthuis AA, Van der Ploeg K, Bos EH. Heart Rate Variability Biofeedback Stress Relief Program for Depression: A Replicated Single-Subject Design. *Methods Inf Med* 2017;56:419–26. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0033>.
- [99] Greenberg BR, Grossman EF, Bolwell G, Reynard AK, Pennell NA, Moravec CS, et al. Biofeedback Assisted Stress Management in Patients with Lung Cancer: A Feasibility Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40:201–8. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9277-x>.
- [100] Jester DJ, Rozek EK, McKelley RA. Heart rate variability biofeedback: implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging Ment Health* 2019;23:574–80. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1432031>.
- [101] Reiner R. Integrating a Portable Biofeedback Device into Clinical Practice for Patients with Anxiety Disorders: Results of a Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:55–61. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>.
- [102] Trousselard M, Canini F, Claverie D, Cungi C, Putois B, Franck N. Cardiac Coherence Training to Reduce Anxiety in Remitted Schizophrenia, a Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2016;41:61–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9312-y>.
- [103] Chang W-L, Lee J-T, Li C-R, Davis AHT, Yang C-C, Chen Y-J. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Biol Res Nurs* 2020;22:34–44. <https://doi.org/10.1177/1099800419881210>.
- [104] Nolan RP, Floras JS, Harvey PJ, Kamath MV, Picton PE, Chessex C, et al. Behavioral Neurocardiac Training in Hypertension: A Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2010;55:1033–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146233>.
- [105] Nolan RP, Floras JS, Ahmed L, Harvey PJ, Hiscock N, Hendrickx H, et al. Behavioural modification of the cholinergic anti-inflammatory response to C-reactive protein in

- patients with hypertension: Vagal HR modulation and inflammation. *J Intern Med* 2012;272:161–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02523.x>.
- [106] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289–96. <https://doi.org/10.1172/JCI30555>.
- [107] Lehrer PM, Irvin CG, Lu S-E, Scardella A, Roehmheld-Hamm B, Aviles-Velez M, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Does Not Substitute for Asthma Steroid Controller Medication. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2018;43:57–73. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9382-0>.
- [108] Caldwell YT, Steffen PR. Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2018;131:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.01.001>.
- [109] Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, et al. Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:19–30. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9029-z>.
- [110] Lin I-M, Fan S-Y, Yen C-F, Yeh Y-C, Tang T-C, Huang M-F, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:222–32. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.222>.
- [111] Siepmann M, Aykac V, Unterdörfer J, Petrowski K, Mueck-Weymann M. A Pilot Study on the Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients with Depression and in Healthy Subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008;33:195–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9064-z>.
- [112] Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, et al. A Pilot Study of the Efficacy of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback in Patients with Fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:1–10. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9028-0>.
- [113] Dobbin A, Dobbin J, Ross S, Graham C, Ford M. Randomised controlled trial of brief intervention with biofeedback and hypnotherapy in patients. *J R Coll Physicians Edinb* 2013;43:15–23. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2013.104>.
- [114] Meyer P-W, Friederich H-C, Zastrow A. Breathe to ease - Respiratory biofeedback to improve heart rate variability and coping with stress in obese patients: A pilot study. *Ment Health Prev* 2018;11:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.mhp.2018.06.001>.
- [115] Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Greenberg MA, Gevirtz RN. The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:135–43. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9085-2>.
- [116] Ginsberg JP, Berry ME, Powell DA. Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Altern Ther Health Med* 2010;16:52–60.
- [117] Kim S, Zemon V, Cavallo MM, Rath JF, McCraty R, Foley FW. Heart rate variability biofeedback, executive functioning and chronic brain injury. *Brain Inj* 2013;27:209–22. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.729292>.
- [118] Hallman DM, Olsson EMG, von Schéele B, Melin L, Lyskov E. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Subjects with Stress-Related Chronic Neck Pain: A Pilot

- Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:71–80. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9147-0>.
- [119] Weeks DL, Whitney AA, Tindall AG, Carter GT. Pilot Randomized Trial Comparing Intersession Scheduling of Biofeedback Results to Individuals with Chronic Pain: Influence on Psychologic Function and Pain Intensity. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:869–78. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000285>.
- [120] Patron E, Messerotti Benvenuti S, Favretto G, Valfrè C, Bonfà C, Gasparotto R, et al. Biofeedback Assisted Control of Respiratory Sinus Arrhythmia as a Biobehavioral Intervention for Depressive Symptoms in Patients After Cardiac Surgery: A Preliminary Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013;38:1–9. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9202-5>.
- [121] Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, Stanley J, Pang C, Picton P, et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J* 2005;149:1137.e1-1137.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.015>.
- [122] Larsen PD, Tzeng YC, Sin PYW, Galletly DC. Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;174:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.021>.
- [123] Lin IM, Tai LY, Fan SY. Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *Int J Psychophysiol* 2014;91:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>.
- [124] Modesti PA, Ferrari A, Bazzini C, Boddi M. Time sequence of autonomic changes induced by daily slow-breathing sessions. *Clin Auton Res* 2015;25:95–104. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0255-9>.
- [125] De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci* 2012;122:323–8. <https://doi.org/10.1042/CS20110299>.
- [126] Wu JK, Huang Z, Zhang Z, Xiao W, Jiang H. Quantitative Assessment of Autonomic Regulation of the Cardiac System. *J Healthc Eng* 2019;2019:1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/4501502>.

ANNEXE 5 - Congrès de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) : poster 1

Evaluation d'un programme d'activité physique adaptée sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété de patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne ou d'une allogreffe : résultats d'une étude de faisabilité intermédiaire.

Claire Fournié¹, Quentin Cabrera³, Chantal Verkindt¹, Damien Trouspance¹, Nicolas Bouscaren², Georges Dalleau¹, Catherine Mohr³, Patricia Zunic³.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion, 117 rue du Général Ailleret, 97430 Tampon

² Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion

³ Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre

Nice, Novembre 2017

Contexte et objectifs

L'altération de la qualité de vie perdure jusqu'à trois ans après une allogreffe ¹. Bien que l'Activité Physique Adaptée (APA) soit reconnue efficace en tant que soin de support en oncologie, les modalités d'une intervention efficiente en hématologie restent à définir ². Cette étude de faisabilité à 6 semaines s'inscrit dans la perspective d'un essai contrôlé randomisé incluant un programme d'APA de 12 semaines qui débutera en octobre 2017 au CHU de la Réunion, chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne. Nous rapportons ici la faisabilité, l'adhésion et l'efficacité du programme sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété.

Sujets et méthode

Onze patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne ont été inclus : 8 (72%) patients 2 à 3 ans après une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 3 (28%) patients un an après le dernier traitement de chimiothérapie. Ils étaient âgés de 34 ans ± 10 et tous présentaient un déconditionnement physique avec un score OMS à 0. L'inclusion s'est faite sur prescription médicale de l'hématologue.

Chaque patient a suivi pendant 6 semaines un programme d'APA combinant un entraînement aérobie et en résistance de 3h/semaine à raison de 2 séances d'1h30.

A l'inclusion et à 6 semaines, la passation des questionnaires de qualité de vie (QLQ-C30), d'anxiété et de dépression (HADS) et de fatigue (MFI-20) était réalisée. La condition physique fut évaluée par un test de 6 min marche, de la force de préhension, de la vitesse de marche, de l'équilibre unipodal et de la souplesse. Les résultats avant et après le programme ont été comparés par un test de Wilcoxon.

Résultats et conclusion

Sept (64%) patients ont terminé le programme de 6 semaines dont 5 (71%) patients allogreffés. Pour ces 7 patients, un taux d'adhésion aux séances de 77% a été mesuré. 4 (36%) patients ont arrêté le programme en cours pour des raisons médicales ou de transport.

A l'issue des 6 semaines, le programme a permis une amélioration de l'ensemble des dimensions de la condition physique, avec des bénéfices significatifs pour l'endurance $+102 \pm 79$ m ($p=0.05$), la force de préhension $+5.8 \pm 2.9$ kg ($p=0.02$) et la vitesse de marche -1 ± 0.6 s ($p=0.02$). Nous observons également une amélioration de la fatigue générale -1 ± 1.9 (MFI-20), du fonctionnement $+7.3 \pm 10$, des symptômes -7.3 ± 10 (QLQ-C30) et de l'anxiété -1.9 ± 4.1 (HADS), bien que ces résultats ne soient pas significatifs.

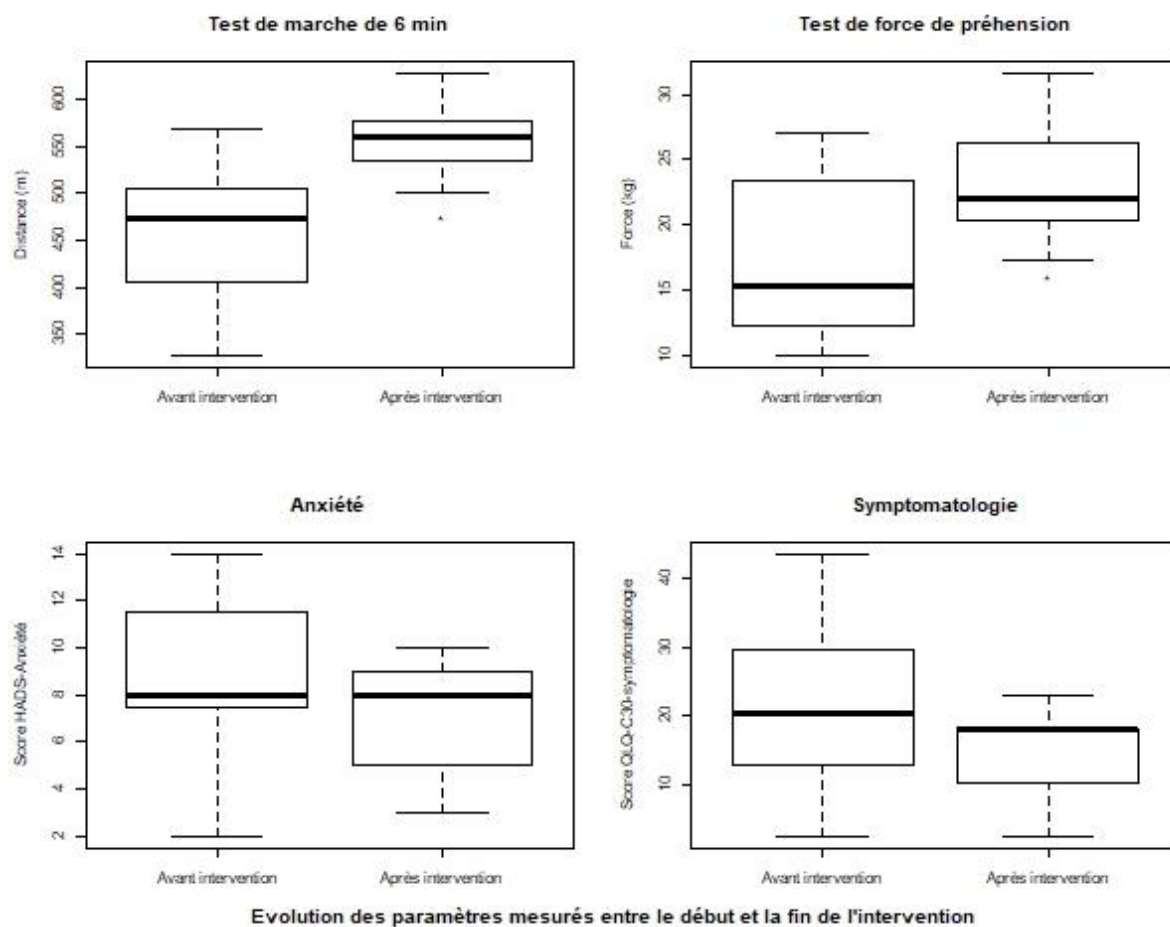
En conclusion, nos résultats confirment l'intérêt d'un programme d'APA et l'adhésion des patients, même tardivement après une allogreffe, et sont prometteurs pour l'élaboration de l'étude randomisée débutant prochainement avec une intervention de 12 semaines en post-traitement plus précoce. Cette

¹ Grulke, N., Albani, C., & Bailer, H. (2012). Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone marrow transplantation*, 47(4), 473-482

² Bergenthal, N., Will, A., Streckmann, F., Wolkewitz, K. D. et al (2014). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane Library*

Wiskemann, J. (2013). Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *European Review of Aging and Physical Activity*, 10(1), 15

pré-étude a montré une très bonne adéquation du programme avec les attentes des patients et des pistes d'amélioration sont en cours pour offrir de meilleures conditions d'accès aux patients.



ANNEXE 6 - Congrès de l'International Behavioral Trials Network : poster 2

Design of a Randomized Controlled Trial: Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in Hematologic Patients (APACCHE) Study.

Claire Fournié¹, Chantal Verkindt¹, Quentin Cabrera³, Nicolas Bouscaren², Catherine Mohr³, Patricia Zunic³, Georges Dalleau¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion, 117 rue du Général Ailleret, 97430 Tampon

² Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion

³ Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre

Montréal, Mai 2018

Background

Hematologic malignancies are aggressive cancers with significant long-term effects on health. Adapted Physical Activity (APA) is efficacy on physical functioning, whereas emotional state can be improved by a Heart Rate Variability Biofeedback (HRVB) training. In fact, HRVB training promotes cardiac coherence effects on autonomic nervous system balance and emotional self-regulation.

Objective

To evaluate effects of HRVB training associated with an APA program versus only APA on health-related quality of life; and secondarily on fatigue, anxiety and depression, progression-free and overall survival, and physical condition in adults hematologic patients.

Methods

70 patients, in remission for 6 months, aged 18-69, with their hemoglobin level is $\geq 9\text{g/dl}$, and which APA is recommended by a hematologist, are randomly assigned into 2 arms: HRVB combined with APA and APA only. Both interventions are conducted for 12 weeks: APA includes aerobic and resistance training; otherwise HRVB consists on paced breathing practice with biofeedback of cardiac coherence level using interactive exercises on SYMBIOLINE software.

Questionnaires are administered to assess quality of life (QLQ-C30, SF-36), fatigue (MFI-20), and anxiety and depression (HADS). Moreover, we evaluate Body Mass Index, progression-free and overall survival, and physical condition (endurance, strength, stability, flexibility). All of these variables are assessed initially, at 6 weeks, at 12 weeks and at 24 weeks follow-up.

Conclusion

The APACCHE study will highlight effects of HRVB training associated with an APA program on physical functioning and emotional state in hematologic patients. This study was approved by the French ethical committee and registered: NCT03356171.

ANNEXE 7 - Congrès de l'International Behavioral Trials Network : poster 3

Pilot Study: First Results of an Adapted Physical Activity Program in Hematologic Patients*.

Claire Fournié¹, Chantal Verkindt¹, Quentin Cabrera³, Nicolas Bouscaren², Catherine Mohr³, Patricia Zunic³, Georges Dalleau¹.

¹Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion, 117 rue du Général Ailleret, 97430 Tampon

²Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion

³Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre

Montréal, Mai 2018

**Publication dans les actes du congrès :*

Fournié C, Verkindt C, Cabrera Q, Bouscaren N, Mohr C, Zunic P, et al. Pilot Study: First Results of an Adapted Physical Activity Program in Hematologic Patients. In: Annals of Behavioral Medicine. 2018.

Background

Although Adapted Physical Activity (APA) is widely accepted as supportive cancer care, its impacts in hematologic patients have to be identified.

Objective

To observe the adherence to an APA program and the effects on physical fitness, fatigue, quality of life, and levels of anxiety and depression in hematologic patients.

Methods

18 patients (40 ± 13 yr) in remission were included and followed, twice per week, a 12-week APA program including aerobic and resistance training.

Fitness were assessed by a 6 min-walk test (6minWT, in m), a fast walking on 15m (15mWT, in s), a grip force test (GFT, in kg), and a flexibility test (FT, in cm). The questionnaires of fatigue (MFI-20), quality of life (QLQ-C30), anxiety and depression (HADS) were administered. Assessments were performed before and after the 12-week program (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$).

Results

On 18 patients, 7 (38.8%) wholly participated for 12 weeks with a participation rate of 82%; 3 (16.6%) still follow the program but 8 (44.4%) gave up due to their disease, difficulties in transport or return to work.

After the APA program, physical fitness improved significantly: $+110.1 \pm 58.3$ m for 6minWT; $+1.2 \pm 1$ s for 15mWT; $+4.1 \pm 4.6$ kg for GFT; $+5.1 \pm 4.3$ cm for FT. Concerning questionnaires, general fatigue and physical fatigue subscales (MFI-20) decreased of 2.9 ± 2.7 and 4.1 ± 2.8 , respectively; functioning subscale (QLQ-C30) increased of 12 ± 11.5 , and depression subscale (HADS) decreased of 1.3 ± 1.1 .

Conclusion

External factors as transport or occupation can altered the adherence. The APA program presented positive effects on the physical condition or on the psychological state of hematologic patients. These first results are promising for one randomized controlled trial.

ANNEXE 8 - Congrès ICEPS 2019 : présentation orale

Effets d'un entraînement à la cohérence cardiaque chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne sur la variabilité de la fréquence cardiaque : faisabilité et résultats préliminaires.

Claire Fournié¹, Georges Dalleau¹, Quentin Cabrera³, Damien Trouspance¹, Nicolas Bouscaren², Catherine Mohr³, Patricia Zunic³, Chantal Verkindt¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion, France, claire.fournie@univ-reunion.fr

² Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1410, CHU Sud Réunion, France, nicolas.bouscaren@chu-reunion.fr

³ Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, France, quentin.cabrera@univ-reunion.fr

Montpellier, Mars 2019

RESUME

La Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) résulte de la balance du Système Nerveux Autonome (SNA). Un niveau élevé de VFC indique une bonne santé, un niveau faible favorise le développement de pathologies cardiovasculaires. Aussi, les cancers et leurs traitements impactent le SNA et la VFC.

Nous évaluons la faisabilité d'un entraînement à la Cohérence Cardiaque (CC) par biofeedback de 12 semaines chez des patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne et ses effets sur la VFC. Cette étude s'appuie sur un essai contrôlé randomisé évaluant un programme combinant Activité Physique Adaptée (APA) et CC (CHU de la Réunion).

Seize patients randomisés en 2 groupes : CC + APA (n=8) ou APA (n=8), suivaient 10 séances de CC et/ou 24 séances d'APA. La CC comprenait des exercices de respiration avec biofeedback et des exercices quotidiens. L'APA incluait des activités de type aérobie et en résistance.

Le SDNN (Standard Deviation of Normal to Normal R-R interval) et l'analyse fréquentielle de la VFC sont calculés à partir d'un enregistrement de 5 min avec un capteur de pouls. Les mesures ont été comparées entre les groupes avant (T1), après 6 semaines (T2) et à la fin du programme (T3).

Nous observons un taux de participation aux séances de 96.25% ($9,6 \pm 0.7$) pour la CC et de 87.6% (21 ± 3.2) pour l'APA, 1 perdu de vue. Nous mesurons des effets significatifs de l'entraînement à la CC sur le SDNN à T2 ($p=0.04$) et à T3 ($p=0.03$). Une analyse spectrale plus approfondie permettra de discuter les modifications de la balance du SNA.

ANNEXE 9 - Congrès ICEPS 2019 : poster 4

Effets d'un programme combinant de la Cohérence Cardiaque et de l'Activité Physique Adaptée sur la perception de la qualité de vie d'un patient en rémission d'une hémopathie maligne : étude de cas.

Claire Fournié¹, Muriel Augustini¹, Quentin Cabrera², Estelle Laboureur³, Damien Trouspance², Catherine Mohr², Patricia Zunic², Chantal Verkindt¹.

¹ Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion

² Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion

³ UMR 228 ESPACE DEV, Université de La Réunion

Montpellier, Mars 2019

RESUME

Nous étudions le cas de M. D (70 ans) en rémission complète d'un lymphome diagnostiqué en février 2017, traité par chimiothérapie puis autogreffe en juin 2018. M. D a intégré en juillet 2018 une étude clinique comprenant un programme de Cohérence Cardiaque (CC) et d'Activité Physique Adaptée (APA).

Les interventions se sont déroulées sur 12 semaines : 10 séances de CC (1h) avec biofeedback et auto-entraînement quotidien (20 min) en plus de 2 séances d'APA (1h) par semaine. M. D a participé à 10 séances et 20 min/jour de CC, et 23 séances d'APA.

La qualité de vie (SF36) et la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) (enregistrements de 5min) ont été évaluées avant (T1), à la moitié (T2) et à la fin du programme (T3). Un entretien qualitatif a été mené 12 semaines après la fin des interventions pour recueillir le témoignage de M. D.

Les scores résumés physique et psychique sur 100 s'améliorent de façon cliniquement significative avec respectivement 47,0 et 42,2 à T1 ; 50,5 et 61,8 à T2 ; 55,6 et 61,2 à T3. Les mesures de VFC montrent une augmentation du SDNN (Standard Deviation of Normal to Normal R-R interval) avec 17,8ms à T1 ; 18,6ms à T2 et 21,6ms à T3.

L'entretien révèle une amélioration perçue des capacités physiques, du moral et une reprise des activités quotidiennes en lien avec le programme. M. D se souvient : « j'avais perdu vraiment espoir, avec la maladie » ; alors qu'aujourd'hui : « j'oublie que j'ai été malade des fois ».

ANNEXE 10 - Congrès ICEPS 2020 : poster 5

Évaluation qualitative des bénéfices d'un protocole d'interventions non médicamenteuses combinant Cohérence cardiaque et Activité Physique Adaptée dans l'optimisation d'un retour à la vie active de patients en rémission d'une hémopathie maligne.

Estelle Laboureur¹, **Claire Fournié**¹, Muriel Augustini¹, Georges Dalleau¹, Quentin Cabrera², Chantal Verkindt¹.

¹Laboratoire IRISSE EA4075, Université de la Réunion, 117 rue du Général Ailleret, 97430 Tampon

²Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, Saint Pierre

A Toulouse, Mars 2020

RESUME

Le programme APACCHE combine des séances de Cohérence Cardiaque (CC) et d'Activités Physiques Adaptées (APA) pour accompagner des patients en rémission d'une hémopathie maligne dans le retour à une vie active autonome.

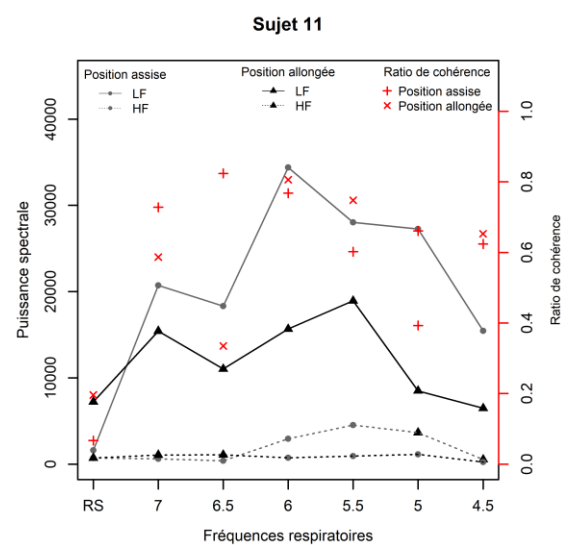
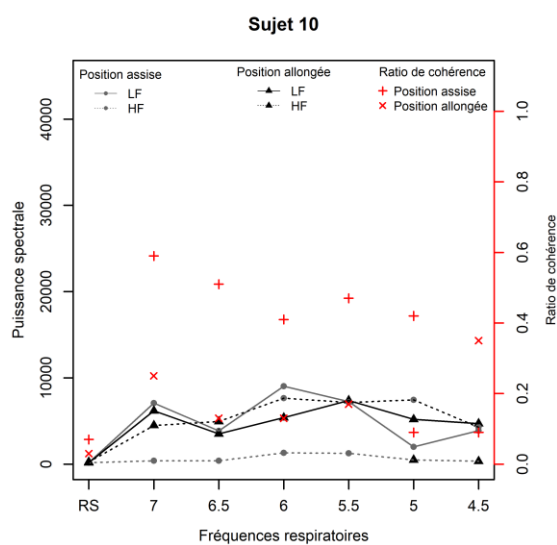
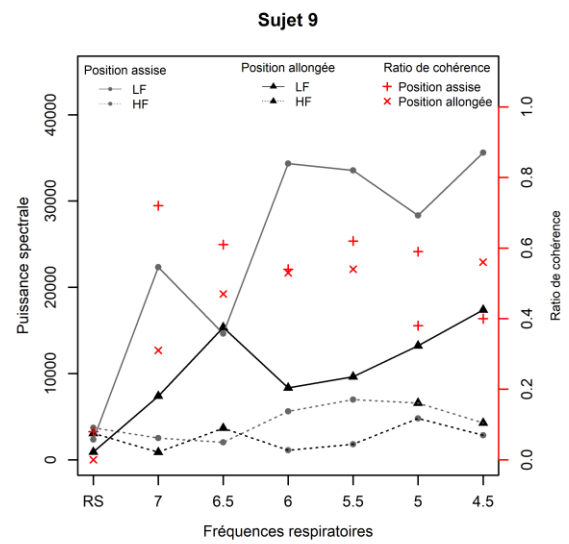
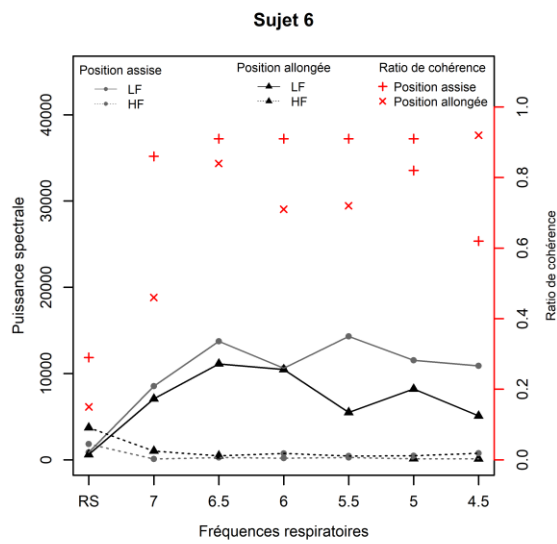
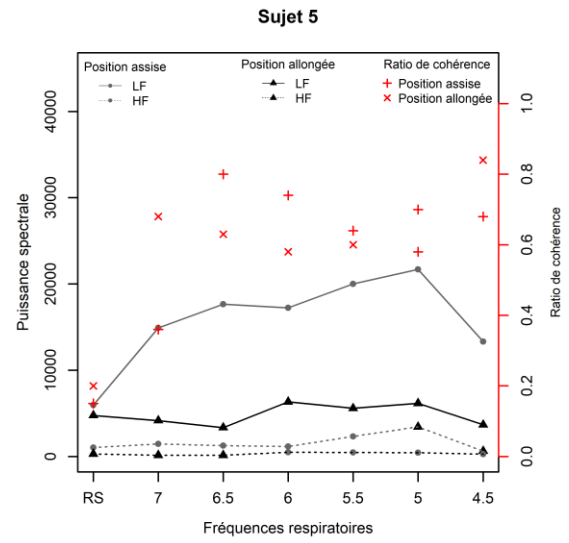
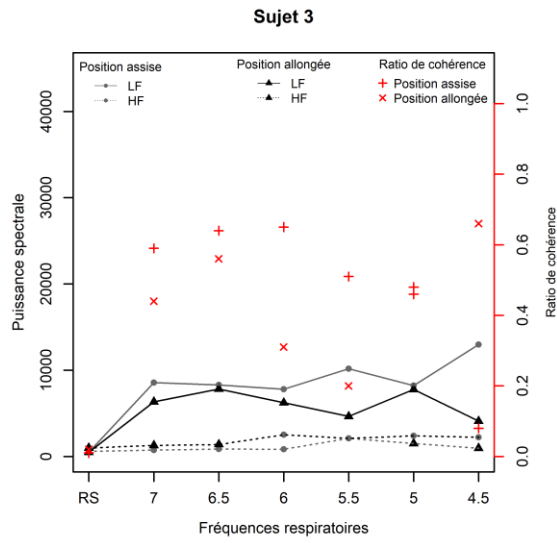
Les patients inclus dans le protocole APACCHE ont été randomisés en deux groupes : APA seule versus APA et CC. Avant de démarrer les interventions (T1), après six semaines (T2), après 12 semaines (fin des interventions) (T3) et trois mois plus tard (T4), les participants sont évalués sur la base d'une visite médicale, de tests physiques, et de questionnaires sur la qualité de vie, la fatigue, et l'anxiété-dépression. L'objectif de l'étude présentée ici était de déterminer en quoi le protocole APACCHE permettait de répondre à des besoins identifiés chez les patients inclus dans le dispositif.

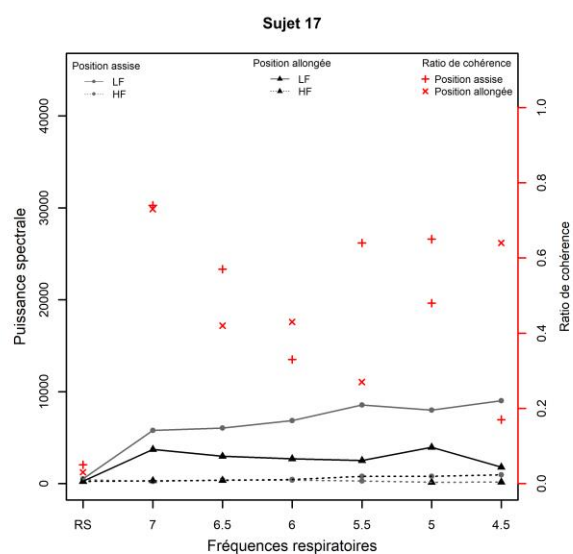
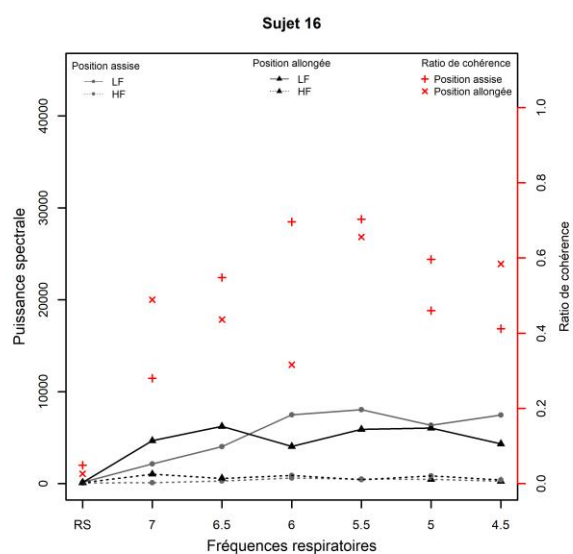
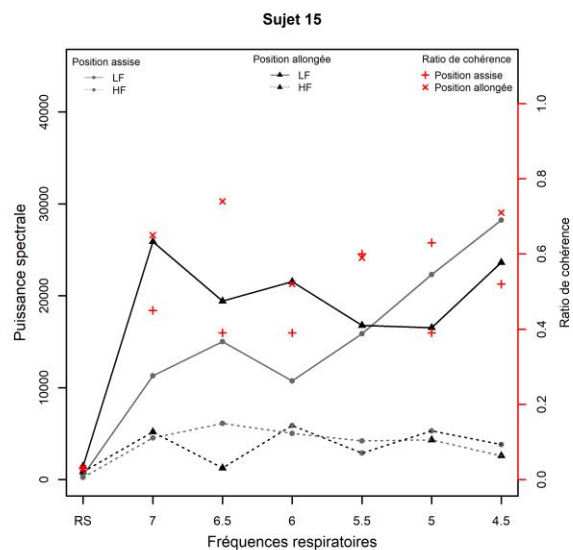
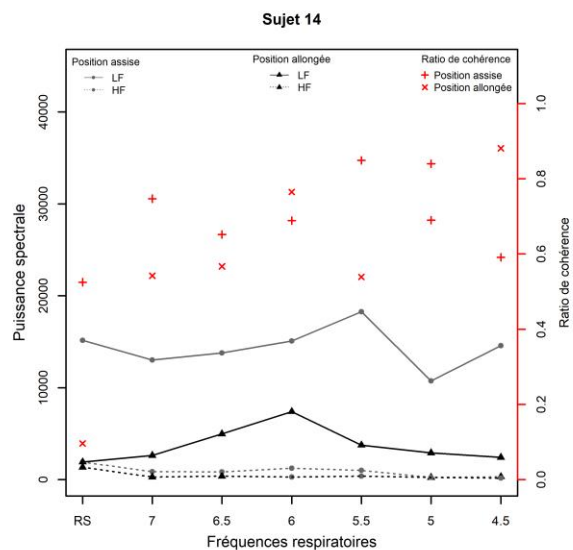
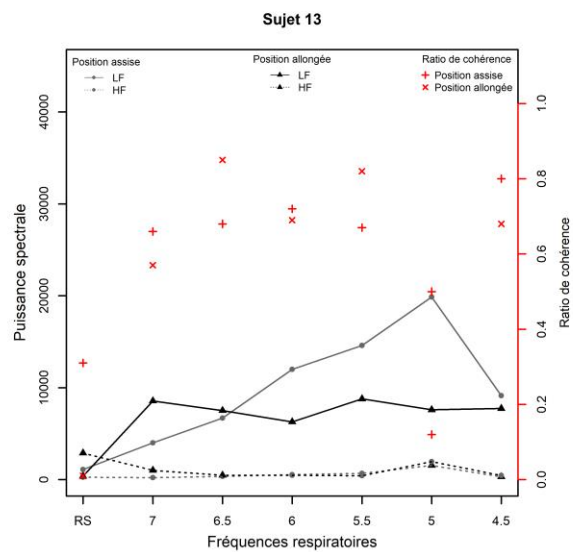
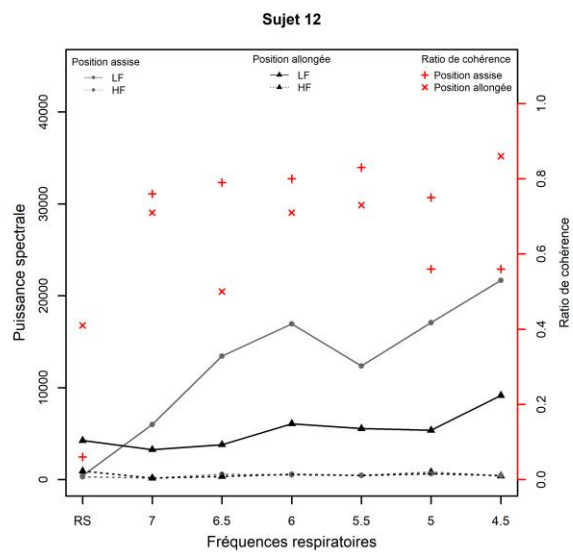
A T4, des entretiens semi-directifs menés avec 12 patients ont permis de réaliser une évaluation qualitative du programme. Interrogés sur leur expérience de la maladie et de la thérapie, les patients ont pu expliquer le rôle de l'APA et de la CC sur l'amélioration de leur vie quotidienne.

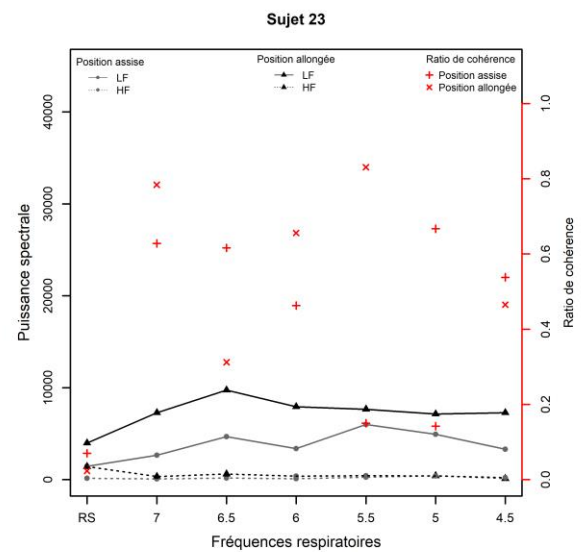
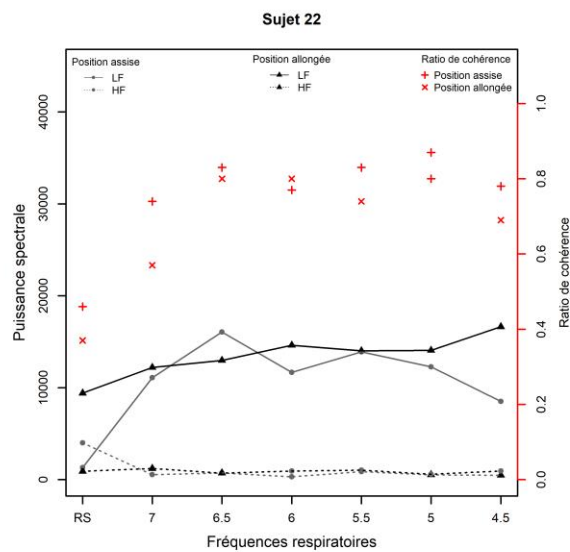
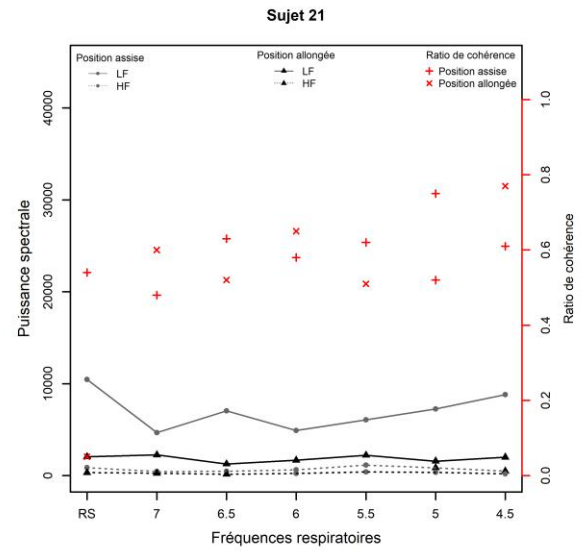
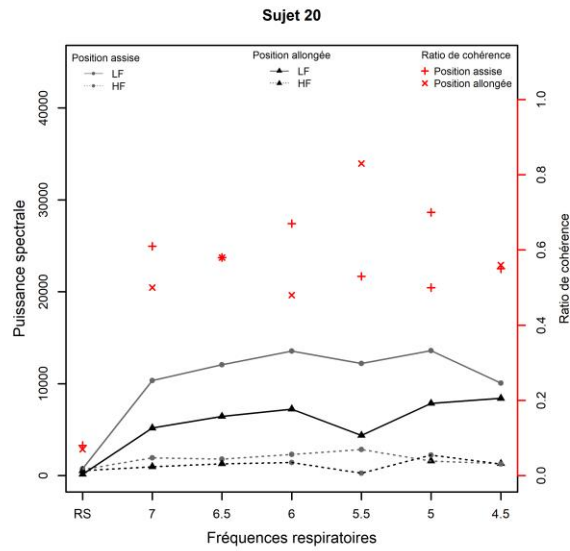
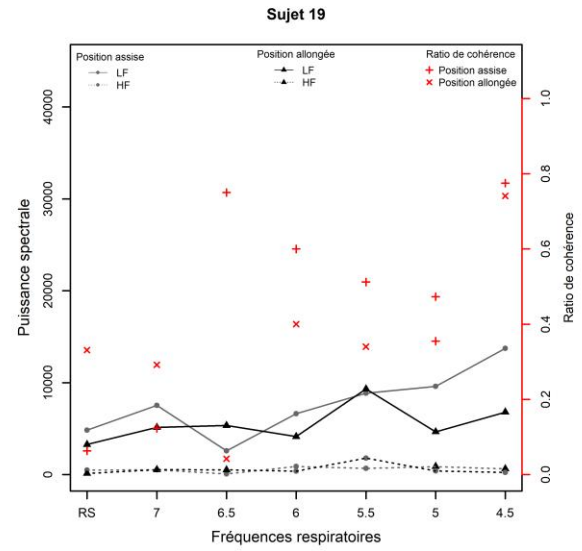
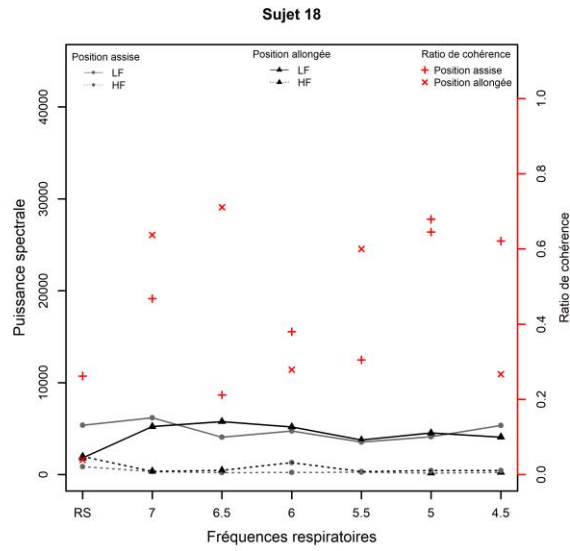
Les résultats montrent que le programme APACCHE a permis d'améliorer la qualité de vie perçue par les participants et par leur entourage, à travers ses dimensions physiques, psychologiques/cognitives et sociales. Les exercices de cohérence cardiaque sont plus spécifiquement intervenus dans la recherche de bien-être et de relaxation, de retour à un meilleur sommeil, d'équilibre émotionnel (apaisement), mais aussi dans la gestion de la douleur.

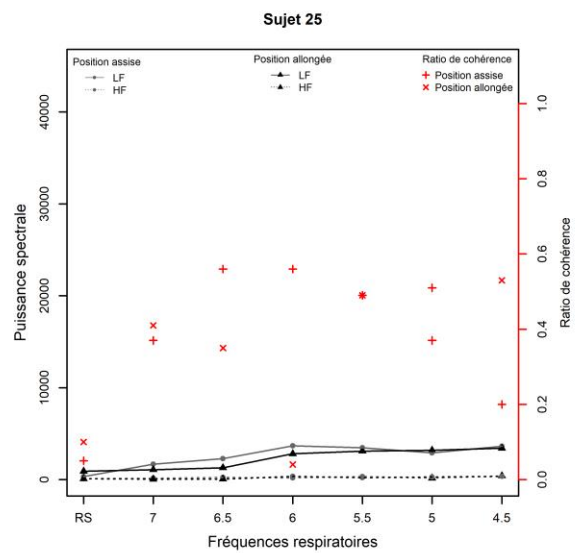
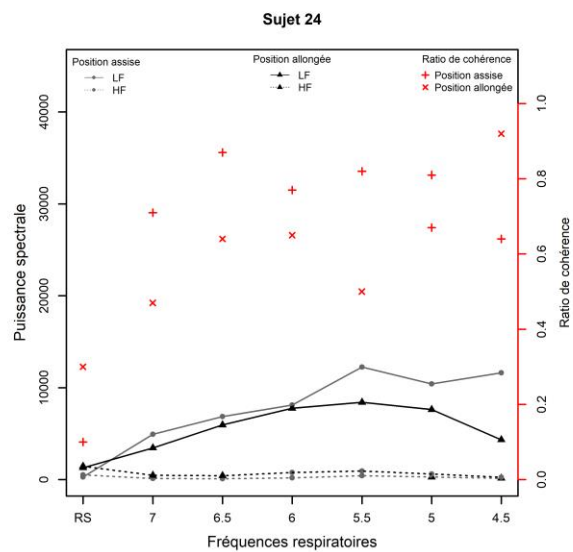
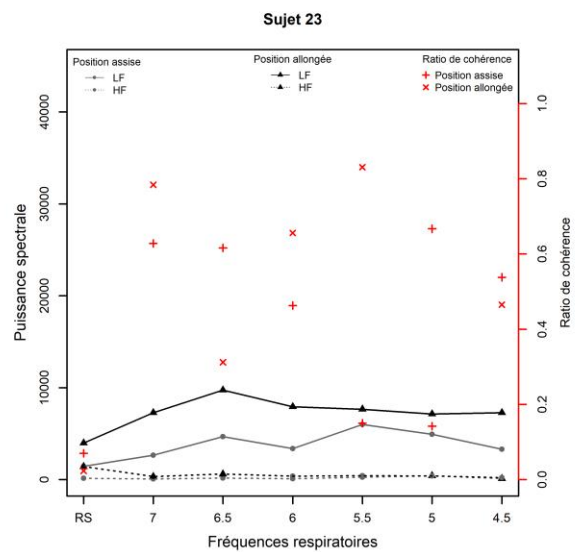
La complémentarité des deux types d'interventions (APA et CC) favorise un reconditionnement physique du « corps éprouvé » (Bourgeois-Guérin, 2013) et une régulation psycho-émotionnelle en réponse aux symptômes de « détresse » (Ménoet Marie et al, 2010) amenant les patients à retrouver une capacité d'agir.

ANNEXE 11 - Données individuelles étude 3









ANNEXE 12 - Etude APACCHE : prescription médicale d'APA

Fiche de liaison pour la prescription d'Activité Physique Adaptée

Date de consultation :	Adresse :
Nom :	
Prénom :	Téléphone :
Date de naissance :	Age :
Transport personnel : ☐ OUI ☐ NON	
Inclus dans l'étude APACHE : ☐ OUI ☐ NON	

Bilan médical

Type d'hémopathie : _____

Poids : Kg **Taille :** m **IMC :** **Statut OMS :**

Date de fin de traitement :

Date de la greffe :

Type de greffe : ☐ Autologue ☐ Allogénique

Dernier bilan respiratoire : Date : Résultat :

Dernier bilan cardiaque : Date : Résultat :

Dernier bilan hémato : Date : Résultat :

Dernier bilan hémopathie : Date : ☐ Rémission complète ☐ Partielle

Atteintes fonctionnelles à prendre en compte pour la pratique
(cardio-vasculaire, respiratoire, locomoteur, autres)

.....

.....

.....

.....

Nom et Signature du Médecin

Observations / remarques : *(Cadre réservé à l'enseignant APA)*

ANNEXE 13 - Etude APACHE : fiche d'évaluation des patients

EVALUATIONS



Numéro d'anonymat :

Dodow distribué le : _____

Test initial / /		Observations :
Test intermédiaire / /		Observations :
Test final / /		Observations :

Nombre de séances	S1 à S6	S7 à S12
APA		
CC supervisée		
CC à domicile		

ENREGISTREMENT VFC (2x5' : données de la 2^{ème} période d'enregistrement)

Profil :	T1	T2	T3	T4
FC moy				
FC max				
FC min				
SDNN				
Cohérence moyenne				
% de temps zone rouge (1)				
% de temps zone jaune (2)				
% de temps zone verte (3)				

CONSIGNES :

- Assis genoux à 90°
- Pieds à plat
- Mains sur les cuisses
- Paumes vers le haut
- Yeux fermés
- Respiration spontanée

TEST DE MARCHÉ 6 MINUTES

Test initial	Test intermédiaire	Test final
Nombre d'aller/retour	Nombre d'aller/retour	Nombre d'aller/retour
Distance (m):	Distance (m):	Distance (m):

VITESSE DE MARCHÉ (50-FOOT WALK TEST)

Test initial	Test intermédiaire	Test final
Temps (s):	Temps (s):	Temps (s):

TEST DE FORCE DE PREHENSION (*alterner bras droit et bras gauche*)

Main dominante : ☐ droite ☐ gauche

	Test initial		Test intermédiaire		Test final	
	Bras Droit	Bras Gauche	Bras Droit	Bras Gauche	Bras Droit	Bras Gauche
Essai 1						
Essai 2						
Essai 3						
Moyenne						

TEST D'EQUILIBRE (*alterner jambe droite et jambe gauche*)

	Test initial		Test intermédiaire		Test final	
	Jambe Droite	Jambe Gauche	Jambe Droite	Jambe Gauche	Jambe Droite	Jambe Gauche
Yeux ouverts						
Meilleur essai						
Yeux fermés						
Meilleur essai						

TEST DE SOUPLESSE (*négatif quand les mains touchent le sol et chevauchement des doigts*)

	Test initial		Test intermédiaire		Test final	
Membre inférieur	Distance sol :		Distance sol :		Distance sol :	
Membre supérieur	Bras Droit	Bras Gauche	Bras Droit	Bras Gauche	Bras Droit	Bras Gauche
Distance						

ANNEXE 14 - Etude qualitative : guide d'entretien

THÉMATIQUES PRINCIPALES	SOUS-THÉMATIQUES
Parcours dans le programme APACCHE Objectif : comprendre les bénéfices du programme, la motivation, les freins, le retour à la vie active	- Vécu global du programme (récit) - Description d'une séance (APA et CC) - Effets ressentis - Historique du programme - Raisons pour laquelle la personne s'est portée volontaire - Etat d'esprit avant le programme : attentes et aprioris - Difficultés ressenties - Accompagnement des coachs - Logistique pour le déplacement - Pratique des exercices à domicile - Etat d'esprit après le programme / bénéfices / changements
Le vécu de la maladie et les traitements	- Description du parcours dans la maladie : des premiers symptômes au jour de l'entretien - Les différentes étapes de traitements et leurs effets - Les leviers - Accompagnement global - Changements impactants le quotidien (physiques, psychologiques, sociaux)
Retour à la vie active	- Reprise d'une activité professionnelle ou d'une occupation ? - Reprise d'une activité physique autonome ? - Pratique de la cohérence cardiaque qui perdure ? - Déroulement d'une journée - Projection sur l'avenir
Déterminants sociaux	- Age - Profession - Situation maritale et familiale - Si conjoint·e : profession - Lieu de vie - Loisirs, engagements
Question d'ouverture	- Ajout d'éléments

ANNEXE 15 - Etude qualitative : grille d'analyse

Activité physique adaptée	- Attentes (en réponse à un déconditionnement ?), besoins et aprioris - Représentations au départ sur l'APA et description du programme - Attentes, besoins satisfaits - Détails des effets de l'APA ressentis, des améliorations de la qualité de vie perçus par le patient - Idem, mais par l'entourage. - Assiduité (avérée et exprimée) - « Faisabilité » des exercices / expérience corporelle - Impact du collectif
Cohérence cardiaque	- Attentes (en réponse à un déconditionnement ?), besoins et aprioris - Représentations au départ sur la CC et description du dispositif - Attentes, besoins satisfaits - Détails des effets de la CC ressentis, des améliorations de la qualité de vie perçus par le patient. - Idem, mais par l'entourage - Assiduité (avérée et exprimée) - « Faisabilité » des exercices / expérience corporelle - Expérience avec le Dodow
Sources de motivations et les leviers	- NB. Dissocier les facteurs intrinsèques et extrinsèques au protocole qui impactent positivement ou négativement la qualité de vie. - Pendant la maladie - Pendant le programme APACCHE - Après
Freins et éléments de démotivation	- NB. Dissocier les facteurs intrinsèques et extrinsèques au protocole qui impactent positivement ou négativement la qualité de vie. - Pendant la maladie - Pendant le programme APACCHE - Après
Accompagnement global et suivi du protocole	- Équipe médicale (médecins et infirmières) - Damien et Claire pour APA et CC - Vécu de l'entretien sociologique
Retour à la vie active	- Perception du chemin parcouru a posteriori - Indicateurs de reprises d'autonomie - Reprise d'une activité professionnelle, d'une occupation - Activités physiques autonomes - Pratique de la cohérence cardiaque - Modification des habitudes de vies - Visualisation de l'avenir, projections.

ANNEXE 16 - Lettre d'engagement de non plagiat

LETTRE D'ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Claire FOURNIE, en ma qualité de doctorante de l'Université de La Réunion, déclare être consciente que le plagiat est un acte délictueux passible de sanctions disciplinaires. Aussi, dans le respect de la propriété intellectuelle et du droit d'auteur, je m'engage à systématiquement citer mes sources, quelle qu'en soit la forme (textes, images, audiovisuel, internet), dans le cadre de la rédaction de ma thèse et de toute autre production scientifique, sachant que l'établissement est susceptible de soumettre le texte de ma thèse à un logiciel anti-plagiat.

Fait à Le Tampon, le 06/07/2020

Signature :



Extrait du Règlement intérieur de l'Université de La Réunion
(validé par le Conseil d'Administration en date du 11 décembre 2014)

Article 9. Protection de la propriété intellectuelle – Faux et usage de faux, contrefaçon, plagiat

L'utilisation des ressources informatiques de l'Université implique le respect de ses droits de propriété intellectuelle ainsi que ceux de ses partenaires et plus généralement, de tous tiers titulaires de tels droits.

En conséquence, chaque utilisateur doit :

- utiliser les logiciels dans les conditions de licences souscrites ;
- ne pas reproduire, copier, diffuser, modifier ou utiliser des logiciels, bases de données, pages Web, textes, images, photographies ou autres créations protégées par le droit d'auteur ou un droit privatif, sans avoir obtenu préalablement l'autorisation des titulaires de ces droits.

La contrefaçon et le faux

Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle d'une œuvre de l'esprit faite sans le consentement de son auteur est illicite et constitue un délit pénal.

L'article 444-1 du code pénal dispose : « Constitue un faux toute altération frauduleuse de la vérité, de nature à causer un préjudice et accomplie par quelque moyen que ce soit, dans un écrit ou tout autre support d'expression de la pensée qui a pour objet ou qui peut avoir pour effet d'établir la preuve d'un droit ou d'un fait ayant des conséquences juridiques ».

L'article L335_3 du code de la propriété intellectuelle précise que : « Est également un délit de contrefaçon toute reproduction, représentation ou diffusion, par quelque moyen que ce soit, d'une œuvre de l'esprit en violation des droits de l'auteur, tels qu'ils sont définis et réglementés par la loi. Est également un délit de contrefaçon la violation de l'un des droits de l'auteur d'un logiciel (...) ».

Le plagiat est constitué par la copie, totale ou partielle d'un travail réalisé par autrui, lorsque la source empruntée n'est pas citée, quel que soit le moyen utilisé. Le plagiat constitue une violation du droit d'auteur (au sens des articles L 335-2 et L 335-3 du code de la propriété intellectuelle). Il peut être assimilé à un délit de contrefaçon. C'est aussi une faute disciplinaire, susceptible d'entraîner une sanction.

Les sources et les références utilisées dans le cadre des travaux (préparations, devoirs, mémoires, thèses, rapports de stage...) doivent être clairement citées. Des citations intégrales peuvent figurer dans les documents rendus, si elles sont assorties de leur référence (nom d'auteur, publication, date, éditeur...) et identifiées comme telles par des guillemets ou des italiques.

Les délits de contrefaçon, de plagiat et d'usage de faux peuvent donner lieu à une sanction disciplinaire indépendante de la mise en œuvre de poursuites pénales.

ABSTRACT

Introduction: Hematologic malignancies require aggressive treatment, including intensive chemotherapy and sometimes hematopoietic stem cell transplantation. The repercussions of cancer and its treatment is recognized for their significant long-term adverse effects on health-related quality of life. As a part of cancer treatment, physical exercise is known to improve mainly physical functioning and fatigue, but there are still questions regarding its impact on psychological and emotional functioning. Nonetheless, heart rate variability biofeedback (HRVB) is recognized for its positive effects on autonomic nervous system balance and emotional self-regulation. Recent research in neuro-cardiology has shown the benefits of Cardiac Coherence (CC) training on the autonomic balance and the psycho-emotional state.

Method: The objectives of the research undertaken in this thesis are to evaluate the effects of a non-pharmacological intervention on quality of life in adult hematologic patients in post-treatment time. The recovery of physiological balance is indexed by the Heart Rate Variability (HRV), which is recognized as a window of the Autonomic Nervous System (ANS). We present four studies: an experimental study in healthy subjects to better understand the mechanisms of HRV during slow and deep breathing; a feasibility study on the implementation of an APA program in hematology; preliminary results of a randomized controlled trial evaluating the effects of a program associating APA and CC on HRV, quality of life, fatigue and anxiety-depression; and a qualitative study evaluating the program's implementation and the effects of the both interventions.

Results: Our results first show the feasibility of APA and CC in these patients. Although the results of the HRV analysis are inconclusive, they tend to confirm that CC intervention results in stimulation of vagal tone. Qualitative evaluation provides us with many important insights into the appropriateness of the interventions to the specific needs of the patients and their effectiveness in optimizing a return to the active daily life.

Discussion: This research provides new experimental evidence in understanding the mechanisms of cardiac coherence and its applications in the clinical setting. Further experimentation is still needed to deepen our knowledge in the context of a psychophysiological approach in APA on cancer.

Keywords: Non-pharmacological intervention, Cancer, Hematologic malignancies, supportive cancer care, quality of life, autonomic nervous system, Adapted Physical Activity, Cardiac Coherence, Heart Rate Variability.

RESUME

Introduction : Les cancers hématologiques sont de survenues brutales et nécessitent des traitements agressifs, notamment de la chimiothérapie intensive et parfois des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Les répercussions induites par le cancer et ses traitements sont responsables d'une altération majeure de la qualité de vie, autant qu'une fatigue chronique et des difficultés de réadaptation sociales et professionnelles. Les programmes d'Activité Physique Adaptée (APA) en hématologie ont montré leur efficacité sur l'état physique et la fatigue principalement mais restent peu concluants sur les dimensions psycho-émotionnelles de la qualité de vie. Des recherches récentes en neuro-cardiologie ont par ailleurs montré les bénéfices d'un entraînement à la Cohérence Cardiaque (CC) sur l'équilibre du Système Nerveux Autonome (SNA) et sur l'état psycho-émotionnel.

Méthode : Les travaux de recherche entrepris dans cette thèse ont pour objectifs d'évaluer les effets d'une intervention non-médicamenteuse sur la qualité de vie de patients adultes en post-traitement d'une hémopathie maligne. La récupération d'un équilibre physiologique est indexée par la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC), reconnue comme une fenêtre d'observation du SNA. Nous présentons quatre études : une étude expérimentale auprès de sujets sains pour mieux comprendre les mécanismes de la VFC lors d'une respiration lente et profonde ; une étude de faisabilité portant sur la mise en œuvre d'un programme APA en hématologie ; puis les résultats préliminaires d'un essai contrôlé randomisé évaluant les effets d'un programme combinant APA et CC sur la VFC, la qualité de vie, la fatigue et l'état anxiodépressif ; et enfin une étude qualitative évaluant le déroulement du programme et les effets des deux interventions.

Résultats : Nos résultats montrent d'abord la faisabilité de l'APA et de la CC chez ces patients. Même si les résultats portant sur l'analyse de la VFC sont difficiles à interpréter avec précision, ils tendent à confirmer qu'une intervention en CC entraîne une stimulation du tonus vagal. L'évaluation qualitative nous apporte de nombreux éléments déterminants dans l'adéquation entre les interventions et les besoins singuliers des patients et dans leur efficacité sur l'optimisation d'un retour à une vie active et autonome.

Discussion : Ces travaux de recherche apportent par de nouveaux faits expérimentaux, des éléments supplémentaires dans la compréhension des mécanismes de la CC et de ses applications en milieu clinique. D'autres expérimentations sont encore nécessaires pour approfondir nos connaissances dans le cadre d'une approche psychophysiologique en APA et cancer.

Mots-clés : Intervention non-médicamenteuse, Cancer, Hémopathie maligne, Soins de support, qualité de vie, système nerveux autonome, Activité Physique Adaptée, Cohérence cardiaque, Variabilité de la Fréquence Cardiaque.