



HAL
open science

Dynamiques individuelles et collectives de la complexité de signaux physiologiques en situation de stress induit

Estelle Blons

► **To cite this version:**

Estelle Blons. Dynamiques individuelles et collectives de la complexité de signaux physiologiques en situation de stress induit. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0152 . tel-03053723

HAL Id: tel-03053723

<https://theses.hal.science/tel-03053723>

Submitted on 11 Dec 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.

THÈSE

Présentée à

L'Université de Bordeaux

École Doctorale des Sciences Physiques et de l'Ingénieur

Pour obtenir le grade de

Docteur

Spécialité : Automatique, Productique, Signal et Image,
Ingénierie Cognitive

Soutenue le 23 octobre 2020

par **ESTELLE BLONS**

Dynamiques individuelles et collectives de la complexité de signaux physiologiques en situation de stress induit

Membres du jury :

Pr Véronique Deschodt-Arsac, Université de Bordeaux

Pr Éric Grivel, Bordeaux INP

Dr Véronique Lespinet-Najib, MCF-HDR, Bordeaux INP

Pr Marion Trousselard, Institut de Recherche Biomédicale des Armées

Pr François Cottin, Université Paris-Saclay

Pr Anne Humeau-Heurtier, Université d'Angers

Pr Bernard Claverie, Bordeaux INP

Dr Frédéric Noé, MCF, Université de Pau et des Pays de l'Adour

Directeur de thèse

Directeur de thèse

Co-encadrant de thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Président

Examineur

Dynamiques individuelles et collectives de la complexité de signaux physiologiques en situation de stress induit

Résumé : Les études récentes en santé humaine supposent un lien de causalité entre la complexité des systèmes de contrôle psychophysologique et la complexité des biosignaux qu'ils émettent. Le travail mené dans le cadre de cette thèse illustre ce principe en s'appuyant sur une démarche interdisciplinaire, combinant physiologie, psychologie et traitement du signal. Il vise à étudier les dynamiques des signaux physiologiques émis par l'Homme, en réponse à un stress induit en situation individuelle ou collective. Le stress étant un processus multifactoriel qui dépend de la perception et de l'interprétation d'une situation donnée par un individu, l'étude des signaux physiologiques est combinée à l'évaluation de caractéristiques psychologiques contextuelles et dispositionnelles. En particulier, nous nous intéressons aux régulations cardiaques qui sont analysées à partir des séries temporelles définies par les durées successives des intervalles RR. Des approches statistiques temporelles, fréquentielles ou non-linéaires sont utilisées afin d'étudier les capacités d'adaptation des individus confrontés à différentes situations de tâches cognitives associées ou non à des facteurs stressants. Il s'agit d'extraire des signatures caractéristiques des régulations centrales et autonomes, au repos ou dans différentes situations expérimentales. Dans ce travail, un intérêt particulier est accordé à l'entropie multi-échelles afin d'évaluer la complexité des signaux, une complexité induite par les interconnexions existant entre structures corticales, sous-corticales et régulations autonomes cardiaques. Nous proposons également d'analyser les signaux collectés durant les différentes situations expérimentales, en comparant deux à deux leurs densités de probabilité à partir de la divergence de Kullback-Leibler, et en particulier d'une estimation de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler. Les résultats obtenus mettent en évidence que l'étude des signaux cardiaques peut permettre d'appréhender l'état psychophysologique d'un individu lorsqu'il est confronté à des situations de tâches cognitives et de stress. Des différences d'états apparaissent non seulement à l'échelle individuelle, mais également à l'échelle collective, lorsque l'individu n'est pas directement confronté aux stimuli stressants mais que le stress est de nature empathique. Enfin, deux applications sont réalisées. Nous montrons que la complexité des signaux cardiaques, altérée chez des personnes stressées au travail, peut être améliorée par un entraînement à la cohérence cardiaque. Nous appliquons également les méthodes de traitement du signal à l'étude de la régulation posturale. L'ensemble de nos résultats renforce l'intérêt du monitoring de l'humain en matière de santé.

Mots-clés : complexité, entropie multi-échelles, variabilité de la fréquence cardiaque, stress, tâches cognitives, divergence de Kullback-Leibler.

Individual and collective dynamics of the complexity of physiological signals in situations of induced stress

Abstract: Recent studies in human health assume a causal link between the complexity of psychophysiological control systems and the complexity of their resulting biosignals. This PhD illustrates the aforementioned principle by relying on an interdisciplinary approach, combining physiology, psychology and signal processing. The dynamics of human output physiological signals are studied in response to induced stress in individual or collective situations. The objective is to extract individual signatures depicting the central and autonomic regulations at rest or in different experimental situations. Since stress is a multifactorial process depending on the individual perception and interpretation of a situation, the study of physiological signals is combined with the evaluation of psychological contextual and dispositional characteristics. We focus our attention on cardiac regulations which are analysed from the time series defined by the successive durations of the RR intervals. Statistical signal processing methods, either temporal, frequency or non-linear, are used to study the adaptive capacities of individuals facing different situations of cognitive tasks associated or not with stressors. A particular interest is given to multiscale entropy to assess the complexity of signals, which makes it possible to consider the interconnections existing between cortical, subcortical structures and autonomic cardiac regulations. The probability density functions of recorded cardiac signals along each different experimental situation are compared two by two by using the Kullback-Leibler divergence, and in particular the estimate of the asymptotic increment of the divergence of Kullback-Leibler. The results show that studying cardiac signals allows to discriminate the psychophysiological state of an individual when facing either cognitive tasks or stressful situations. Psychophysiological state differences emerge during stress, not only at an individual level, but also at a collective one, for which the subject is not directly confronted with stressful stimuli. The stress is therefore empathic. Two experimental applications are carried out from our results. First, we show that the cardiac complexity, which is altered in people stressed at work, can be improved by cardiac coherence biofeedback training. Second, signal processing methods are also used to the study of postural regulation. Overall, our results strengthen the interest of human monitoring in health.

Keywords: complexity, multiscale entropy, heart rate variability, stress, cognitive tasks, Kullback-Leibler divergence.

Remerciements

Je souhaite exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ces trois années et qui ont ainsi rendu possible l'aboutissement de ce travail de thèse.

Je remercie particulièrement Véronique Deschodt-Arsac, Véronique Lespinet-Najib et Éric Grivel pour leur encadrement et leur soutien. Un grand merci pour leur appui scientifique mais également pour leur disponibilité et pour tous les précieux conseils qu'ils ont pu me donner tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres de mon jury de thèse. Je remercie Marion Trousselard et François Cottin pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation de mon manuscrit. Merci à Anne Humeau-Heurtier, à Bernard Claverie et à Frédéric Noé d'avoir accepté d'assister à ma soutenance en tant qu'examineurs.

Je tiens à remercier les membres de l'équipe PMH_DySCo et en particulier Laurent Arsac pour son accompagnement et ses conseils.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui se sont portées volontaires pour participer aux différents protocoles expérimentaux.

Liste des communications	11
Liste des figures	13
Liste des tableaux	17
Liste des abréviations	19
Préambule	21
Introduction générale	25
1 Du fonctionnement du cœur à la complexité des régulations cardiaques	27
1.1 Fonctionnement du cœur	28
1.1.1 Anatomie cardiaque	28
1.1.2 Cycle cardiaque	28
1.1.3 Activité électrique cardiaque	29
1.2 Contrôle autonome du cœur	31
1.3 Interconnexions cœur-cerveau	35
1.4 Complexité des régulations cardiaques	38
2 Analyses des séries temporelles d'intervalles RR	41
2.1 Extraction de signatures	41
2.1.1 Analyses temporelles	42
2.1.2 Analyses fréquentielles	43
2.1.3 Analyses non-linéaires	47
2.2 Comparaison de deux séries temporelles d'intervalles RR	54
2.2.1 Modéliser un signal	55
2.2.2 Divergence de Kullback-Leibler entre deux processus ARMA ou AR-FIMA	59
2.2.3 Incrément asymptotique de Kullback-Leibler entre deux processus ARMA ou ARFIMA	61
2.2.4 Illustration à partir de données synthétiques	63

3	Stress, des régulations centrales aux régulations cardiaques	65
3.1	Concept de stress	65
3.2	Approche transactionnelle du stress	66
3.2.1	Facteurs dispositionnels	67
3.2.2	Facteurs environnementaux	67
3.2.3	Stratégies de coping	68
3.2.4	Issues somatiques et psychologiques	68
3.3	Stress aigu et variabilité de la fréquence cardiaque	71
3.4	Stress collectif, empathie et résonance physiologique	72

Problématique et objectifs **75**

Étude 1 - Tâches cognitives et régulations cardiaques à l'échelle individuelle **81**

4 Introduction **83**

5 Matériel et méthodes **85**

5.1	Population	85
5.2	Protocole expérimental	85
5.2.1	Situation de référence (Ref)	86
5.2.2	Situation de tâches cognitives (TC)	86
5.3	Enregistrement des séries temporelles d'intervalles RR	87
5.4	Analyses des séries temporelles d'intervalles RR	89
5.5	Analyses statistiques	89

6 Résultats **91**

7 Discussion **95**

Étude 2 - Stress aigu et régulations cardiaques à l'échelle individuelle **97**

8 Introduction **99**

9 Matériel et méthodes **103**

9.1	Population	103
9.2	Protocole expérimental	104
9.2.1	Situation de référence (Ref)	104
9.2.2	Situation de tâches cognitives (TC)	104
9.2.3	Situation de tâches cognitives et de stress (TC+S)	105
9.3	Questionnaires psychologiques	105
9.3.1	Questionnaires évaluant les caractéristiques dispositionnelles	105

9.3.2	Questionnaires évaluant les réponses psychologiques situationnelles	107
9.4	Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR	108
9.5	Analyses statistiques	109
10	Étude 2.A	111
10.1	Résultats	111
10.2	Discussion	115
11	Étude 2.B	119
11.1	Résultats	119
11.2	Discussion	124
12	Étude 2.C	127
12.1	Résultats et Discussion	127
13	Étude 2 - Bilan	129
	 Étude 3 - Stress aigu et régulations cardiaques à l'échelle collective	 131
14	Introduction	133
15	Matériel et méthodes	135
15.1	Population	135
15.2	Protocole expérimental	136
15.2.1	Situation de référence (Ref)	136
15.2.2	Situations de tâches cognitives (TC1 et TC2)	136
15.2.3	Situation de préparation de discours (Prepa) et situation de discours ou de repos (Discours/Repos)	138
15.3	Questionnaires psychologiques	139
15.4	Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR	140
15.5	Analyses statistiques	140
16	Résultats	143
17	Discussion	149
	 Études d'application	 153
18	Entraînement à la cohérence et régulations cardiaques lors de tâches cognitives stressantes	155
18.1	Introduction	155
18.2	Matériel et méthodes	156
18.2.1	Population	156
18.2.2	Protocole expérimental	157

18.2.3	Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR . . .	158
18.2.4	Analyses statistiques	158
18.3	Résultats	159
18.4	Discussion	162
19	Tâches cognitives et régulations posturales	165
19.1	Introduction	165
19.2	Méthodes	166
19.2.1	Population	166
19.2.2	Protocole expérimental	166
19.2.3	Enregistrement des données de posture	166
19.2.4	Analyses des données de posture	167
19.2.5	Analyses statistiques	168
19.3	Résultats	168
19.4	Discussion	170
	 Discussion générale	 173
	 Conclusion	 181
	 Bibliographie	 185
	 Annexes	 217

Liste des communications

Publications

- **Blons, E.**, Arsac, L. M., Gilfriche, P., McLeod, H., Lespinet-Najib, V., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. *Scientific Reports*, 9(1), 18190.
- **Blons, E.**, Arsac, L. M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Multiscale entropy of cardiac and postural control reflects a flexible adaptation to a cognitive task. *Entropy*, 21(10), 1024.
- **Blons, E.**, Grivel, E., Deschodt-Arsac, V., & Lespinet-Najib, V. (2019). Asymptotic Kullback-Leibler increment to characterize experiment-induced stress. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Brighton, United Kingdom, 5147-5151.
- Deschodt-Arsac, V., **Blons, E.**, Gilfriche, P., Spiluttini, B., & Arsac, L. M. (2020). Entropy in heart rate dynamics reflects how HRV-biofeedback training improves neurovisceral complexity during stress-cognition interactions. *Entropy*, 22(3), 317.
- Gilfriche, P., Arsac, L. M., **Blons, E.**, & Deschodt-Arsac, V. (2019). Fractal properties and short-term correlations in motor control in cycling: influence of a cognitive challenge. *Human Movement Science*, 67, 102518.
- Gilfriche, P., Deschodt-Arsac, V., **Blons, E.**, & Arsac, L. M. (2018). Frequency-specific fractal analysis of postural control accounts for control strategies. *Frontiers in Physiology*, 9, 293.

Communications orales

- **Blons, E.**, Gilfriche, P., Arsac, L. M., Grivel, E., Lespinet-Najib, V., & Deschodt-Arsac, V. (2019) Analyse psychophysiological du stress par des marqueurs non-linéaires des dynamiques cardiaques. *Congrès de l'ACAPS*, Paris, France.
- **Blons, E.**, Deschodt-Arsac, V., Grivel, E., & Lespinet-Najib, V. (2018). Approche pluridisciplinaire – physiologique, psychologique et traitement du signal – du stress induit au sein d'une interface de résolution de problèmes. *ERGO'IA*, Bidart-Biarritz, France.
- **Blons, E.**, Arsac, L. M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2018). Entropy in postural and cardiac-autonomic controls as a marker of adaptability to mental tasks in young *vs.* middle-aged healthy males. *Annual Congress of the European College of Sport Science*, Dublin, Ireland.

Communications posters

- **Blons, E.**, Lespinet-Najib, V., Gilfriche, P., Arsac., L. M., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Exacerbated psychophysiological response to mild stress exposure in middle-aged people. Experimental biology, Orlando, United States.

Liste des figures

1.1	Anatomie du cœur représenté en coupe transversale.	28
1.2	Représentation des différentes étapes du déroulé du cycle cardiaque.	29
1.3	Représentation du système de cellules cardionectrices du cœur.	29
1.4	Illustration et interprétation des différentes ondes d'un électrocardiogramme.	30
1.5	Illustration des différentes formes des ondes des potentiels d'action en fonction des régions cardiaques.	31
1.6	Représentation de l'innervation du cœur par les branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome.	32
1.7	Représentation schématique des mécanismes de régulation à court terme de la pression sanguine.	33
1.8	Illustration schématique du mode d'action des neurotransmetteurs libérés par les neurones sympathiques et parasympathiques au niveau du cœur.	34
1.9	Localisation des principales régions cérébrales interconnectées du « central autonomic network » (CAN).	36
1.10	Illustration schématique du modèle d'intégration neuroviscérale, voies par lesquelles le cortex préfrontal influence le contrôle de la fréquence cardiaque.	37
1.11	Illustration des caractéristiques multi-niveaux d'un système complexe.	39
2.1	Représentation d'une série temporelle d'intervalles RR.	41
2.2	Périodogramme d'une série temporelle d'intervalles RR enregistrée durant dix minutes chez un individu assis en situation de repos.	45
2.3	Illustration de la procédure de calcul de SampEn pour une série temporelle d'intervalles RR.	47
2.4	Courbes de SampEn <i>vs.</i> échelles pour des séries temporelles d'intervalles RR d'individus sains, d'individus souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et d'individus souffrant de fibrillation auriculaire.	49
2.5	Illustration de la procédure de calcul des échelles temporelles pour la méthode MSE (« multiscale entropy »).	49
2.6	Courbes de SampEn <i>vs.</i> échelles pour un bruit $\frac{1}{f}$ et pour un bruit blanc.	50
2.7	Illustration de la procédure de calcul des échelles temporelles pour la méthode RCMSE (« refined composite multiscale entropy »).	51

2.8	Décomposition en IMF (« intrinsic mode functions ») d'une série temporelle d'intervalles RR à partir de la méthode EMD (« empirical mode decomposition »).	52
2.9	Application de la méthode DFA (« detrended fluctuations analysis ») aux séries temporelles d'intervalles RR d'un individu sain et d'un individu souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.	53
2.10	Illustration confirmant l'analyse théorique de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler.	63
3.1	Modèle transactionnel du stress de Lazarus & Folkman, 1984.	67
3.2	Vue schématique d'ensemble du système de structures cérébrales et périphériques impliquées dans les réponses de stress autonomes et hormonales.	70
3.3	Détail des études répondant aux objectifs de ce travail de thèse.	79
5.1	Matériel utilisé pour les enregistrements des données cardiaques.	87
5.2	Séries temporelles d'intervalles RR issues d'un enregistrement simultané par ECG et ceinture Polar H7, sur une période de dix minutes.	88
6.1	Courbes moyennes d'entropie multi-échelles des séries temporelles d'intervalles RR, pour les situations de référence et de tâches cognitives de l'étude 1.	92
6.2	Courbes ROC (sensibilité <i>vs.</i> 1 - spécificité) des indices cardiaques étudiés en situations de référence et de tâches cognitives de l'étude 1.	92
9.1	Déroulé d'une session expérimentale de l'étude 2.	105
10.1	Scores moyens d'anxiété des « répondeurs » et « non-répondeurs », pour les trois situations expérimentales de l'étude 2.A.	112
10.2	Scores moyens de charge cognitive des « répondeurs » et « non-répondeurs », pour les trois situations expérimentales de l'étude 2.A.	112
10.3	Indices moyens d'entropie des « répondeurs » et « non-répondeurs », pour les trois situations expérimentales de l'étude 2.A.	114
10.4	Corrélation entre les variations d'anxiété et d'entropie cardiaque entre la situation de tâches cognitives et la situation de tâches cognitives et de stress de l'étude 2.A.	114
11.1	Scores moyens d'anxiété et de stress perçu, pour les groupes « dispo+ » et « dispo- », lors des trois situations expérimentales de l'étude 2.B.	122
11.2	Scores moyens des groupes « dispo+ » et « dispo- » pour les stratégies de coping orientées vers l'évitement en situations de tâches cognitives et de tâches cognitives et de stress de l'étude 2.B.	123
15.1	Déroulé du protocole expérimental de l'étude 3.	137

16.1	Évolution des scores moyens d'anxiété et d'affects négatifs des « targets », « observateurs » et « contrôles » entre le début et la fin de l'expérience de l'étude 3.	143
16.2	Évolution des indices d'entropie moyens des « targets », « observateurs » et « contrôles » entre les situations expérimentales de l'étude 3.	146
18.1	Séries temporelles d'intervalles RR et analyses fréquentielles de ces séries recueillies chez un individu au repos, en respiration spontanée, et en cohérence cardiaque.	156
18.2	Changements individuels des indices psychologiques en situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes, pour le groupe expérimental suite à un entraînement de cinq semaines à la cohérence cardiaque (étude 4).	160
18.3	Corrélation entre l'indice d'entropie lors des tâches cognitives en conditions stressantes après l'entraînement à la cohérence cardiaque, et le gain de puissance parasympathique en situation de repos, pour l'étude 4.	161
19.1	Illustration de la plateforme de stabilométrie et de l'enregistrement du déplacement du centre de pression selon les axes antéropostérieur et médiolatéral.	167
19.2	Courbes moyennes d'entropie multi-échelles des séries temporelles de déplacement du centre de pression selon l'axe antéropostérieur, pour les situations de référence et de tâches cognitives de l'étude 5.	169
19.3	Courbes ROC (sensibilité <i>vs.</i> 1 - spécificité) des indices posturaux étudiés en situations de référence et de tâches cognitives de l'étude 5.	169

Liste des tableaux

5.1	Données descriptives de la population expérimentale de l'étude 1.	85
6.1	Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR en situations de référence et de tâches cognitives de l'étude 1.	91
6.2	Indices de performance dérivés des analyses de sensibilité et spécificité des indices cardiaques de l'étude 1.	93
9.1	Données descriptives de la population expérimentale de l'étude 2.	103
10.1	Données descriptives des « répondeurs » et « non-répondeurs » de l'étude 2.A.	111
10.2	Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR enregistrées lors des trois situations expérimentales, chez les « répondeurs » et « non-répondeurs » de l'étude 2.A.	113
11.1	Moyennes \pm écart-types des scores liés aux caractéristiques dispositionnelles de l'ensemble de la population expérimentale et des deux sous-groupes identifiés grâce à l'analyse de classification (étude 2.B).	119
11.2	Données descriptives des groupes « dispo+ » et « dispo- » de l'étude 2.B. .	120
11.3	Réponses psychophysologiques moyennes \pm écarts-types des groupes « dispo+ » et « dispo- » pour les trois situations expérimentales de l'étude 2.B.	121
15.1	Données descriptives de la population expérimentale de l'étude 3.	135
16.1	Performances des participants aux tâches cognitives de l'étude 3.	144
16.2	Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR recueillies durant les situations expérimentales chez les trois groupes de participants de l'étude 3.	145
18.1	Données descriptives du groupe expérimental « exper » et du groupe contrôle « ctrl » de l'étude 4.	157
18.2	Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR recueillies lors des situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes, avant et après l'entraînement de cinq semaines à la cohérence cardiaque, pour le groupe « exper » (étude 4).	161

18.3	Performance des indices cardiaques pour distinguer les effets de l'entraînement à la cohérence cardiaque en situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes (étude 4).	162
19.1	Données descriptives de la population expérimentale de l'étude 5.	166
19.2	Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles de déplacement du centre de pression selon les axes antéropostérieur et médiolatéral (étude 5).	168
19.3	Indices de performance dérivés des analyses de sensibilité et spécificité des indices posturaux de l'étude 5.	170

Liste des abréviations

AP	antéropostérieur
AUC	area under the curve
Brief COPE	brief coping orientation to problems experienced
CAN	central autonomic network
ECG	électrocardiogramme
EMD	empirical mode decomposition
FFT	fast Fourier transform
HF	high frequencies
IRI	interpersonal reactivity index
LF	low frequencies
ML	médiolatéral
MOS SF-12	medical outcome study short form 12
MSE	multiscale entropy
NASA-TLX	national aeronautics and space administration task load index
PANAS	positive and negative affect schedule
Prepa	situation de préparation de discours
PSS	perceived stress scale
Ref	situation de référence
RCMSE	refined composite multiscale entropy
RMSSD	root mean square of successive RR interval differences
ROC	receiver operating characteristics
RSA	respiratory sinus arrhythmia
SampEn	sample entropy
SDNN	standard deviation of NN intervals
STAI-Y	state-trait anxiety inventory form Y
STAPS	sciences et techniques des activités physiques et sportives
TC	situation de tâches cognitives
TC+S	situation de tâches cognitives et de stress
TSST	trier social stress test
WSI-SF	weekly stress inventory short form

Préambule

Les systèmes de contrôle physiologique de l'organisme humain sont en constante interaction avec l'environnement et tendent à maintenir un « état stable du milieu intérieur », quels que soient les stimuli ou contraintes rencontrés. Cet « état stable » a donné naissance au concept d'homéostasie, évoqué pour la première fois en 1865 par Claude Bernard comme « un équilibre dynamique qui nous maintient en vie » (Bernard, 1865). Que ce soit pour maintenir des valeurs constantes de température, de glycémie ou bien de pression artérielle, de nombreuses structures sont engagées. Pour de nombreux auteurs, la manière dont fonctionnent ces structures apporte plus d'informations, notamment en matière de santé, que l'étude des valeurs moyennes d'un seul indicateur plus global associé à l'état stable (ex. West, 2006).

L'analyse des variables issues du fonctionnement de ces structures permet alors d'accéder à la signature macroscopique des systèmes physiologiques de contrôle, car elle traduit les multiples boucles de régulation qui interagissent à différentes échelles structurelles et temporelles, faisant de ces systèmes des systèmes complexes. L'étude des séries temporelles des fluctuations de ces variables permet donc de rendre compte concrètement du fonctionnement des systèmes de contrôle, chez des individus sains comme pathologiques, à l'état de repos mais également lors de diverses contraintes cognitives, psychologiques ou physiologiques.

Considérant qu'un système de contrôle physiologique ne peut pas être entièrement compris en le décomposant en entités plus simples, le champ de la biologie des systèmes complexes fournit ainsi des outils quantitatifs qui renseignent quant à l'état et la qualité de contrôle des systèmes. Ces marqueurs permettent d'accéder aux propriétés d'adaptabilité, de flexibilité et de robustesse de ces systèmes complexes, à partir des signaux qu'ils émettent. Cette approche est centrée sur l'émergence, considérant que les propriétés qui émergent des interactions intra- et inter-systèmes constituent des informations plus importantes que les propriétés individuelles de chaque composant.

Divers systèmes de contrôle physiologique ont pu être étudiés à partir de leurs signatures en termes de propriétés des signaux générés, apportant un nouvel éclairage concernant l'influence du vieillissement, de la maladie ou de diverses contraintes psychophysiologiques sur les systèmes contrôlant les régulations autonomes, posturales ou motrices. Parmi ces systèmes, le système de contrôle autonome cardiaque a particulièrement bien été étudié et décrit, permettant une connaissance approfondie des structures et boucles de régulations intégrées. Parallèlement, associé au concept du « human monitoring », l'essor des objets connectés offre actuellement des avantages non négligeables pour recueillir et étudier les signaux émis par les systèmes physiologiques complexes, permettant d'entrevoir la possibilité d'accéder à la compréhension de leur fonctionnement en conditions écologiques et de manière non invasive.

Ce travail de thèse repose sur une approche interdisciplinaire et s'inscrit dans la compréhension de la complexité des systèmes à partir de l'enregistrement de biosignaux en situation calme comme en situation stressante. L'objectif est de décrire les propriétés émergentes des systèmes à partir du traitement statistique des biosignaux, notamment cardiaques, qui sera combiné à des marqueurs psychologiques.

Introduction générale

1

Du fonctionnement du cœur à la complexité des régulations cardiaques

« La variabilité de la fréquence cardiaque est une mesure pratique, non invasive et reproductible de la fonction du système nerveux autonome. Bien que le cœur soit relativement stable, les temps entre deux battements cardiaques (RR) peuvent être très différents. La variabilité de la fréquence cardiaque est la variation dans le temps de ces battements cardiaques consécutifs. [...] La variabilité de la fréquence cardiaque est liée au mode de vie, à l'activité physique, aux habitudes alimentaires, au rythme du sommeil et au tabagisme. [...] La mesure des composants de la variabilité de la fréquence cardiaque est d'un grand intérêt dans la pratique médicale et pour les experts en santé publique, pour prédire et évaluer les risques d'événements cardiométaboliques liés à un mode de vie souvent inadéquat » (Marsac, 2013).

Dès 1996, des membres de la société européenne de cardiologie et de la société nord-américaine de stimulation et d'électrophysiologie ont proposé de répertorier les mesures et marqueurs standards de la variabilité de la fréquence cardiaque (Task Force, 1996). Ce groupe de travail a mis en évidence que l'interprétation de la variabilité de la fréquence cardiaque et de ses différents marqueurs associés dépendait de l'identification préalable des processus impliqués, du niveau cellulaire au niveau systémique. En d'autres termes, la compréhension des mécanismes à la base de la variabilité de la fréquence cardiaque passe par la compréhension du fonctionnement du cœur et de ses régulations nerveuses centrales et périphériques autonomes. Dès lors, l'analyse de ces mécanismes impliqués doit permettre de décrire et de suivre l'état de l'individu, voire de caractériser sa santé.

Dans ce premier chapitre introductif, après avoir brièvement décrit le fonctionnement du cœur et les processus impliqués dans les régulations cardiaques à court terme, nous définirons le concept de complexité d'un biosignal. Le deuxième chapitre sera consacré à la description des différents types d'analyse d'un biosignal cardiaque. Enfin, les effets du stress seront considérés dans le troisième chapitre.

1.1 Fonctionnement du cœur

1.1.1 Anatomie cardiaque

Le cœur assure la circulation du sang dans les vaisseaux sanguins pour la fourniture aux organes en différents substrats (oxygène et nutriments) et pour l'élimination des produits du métabolisme. Situé dans le médiastin - entre les deux poumons -, le cœur assure son rôle de pompe grâce à deux parties juxtaposées et coordonnées : le cœur droit et le cœur gauche. Séparés par une cloison appelée septum, ils sont chacun constitués d'une cavité supérieure et d'une cavité inférieure : l'oreillette et le ventricule (Figure 1.1).

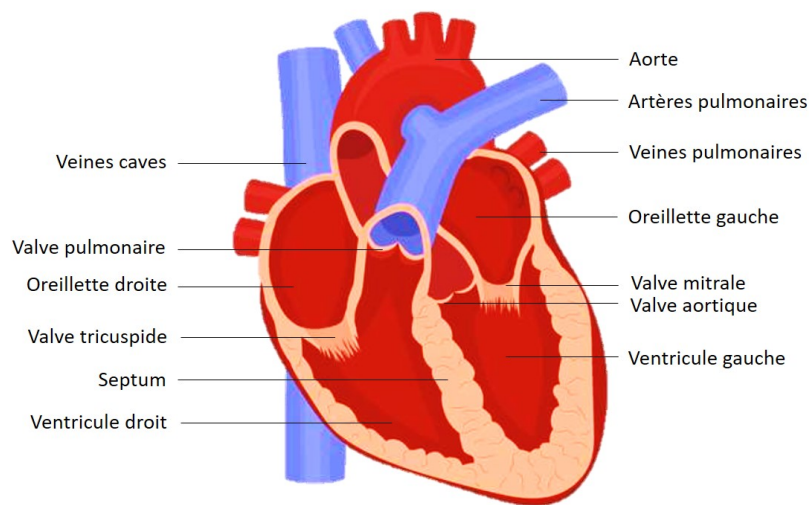


FIGURE 1.1 – Anatomie du cœur représenté en coupe transversale.

1.1.2 Cycle cardiaque

L'alternance des phases de contraction (systoles) et de relaxation (diastoles) des cavités cardiaques permet d'assurer le rôle de pompe du cœur. Un cycle cardiaque (Figure 1.2) débute par l'entrée du sang dans les oreillettes (diastole auriculaire). La pression au sein de chaque oreillette devenant supérieure à celle du ventricule sous-jacent, les valves tricuspide et mitrale s'ouvrent et le sang passe dans les ventricules (fin de la systole auriculaire et fin de la diastole ventriculaire). La systole ventriculaire débute par la fermeture des valves tricuspide et mitrale, liée à l'augmentation de pression intraventriculaire. Une phase de contraction isovolumétrique s'ensuit. Lorsque la pression augmente suffisamment dans les ventricules, les valves sigmoïdes (valve aortique et valve pulmonaire) s'ouvrent et laissent le sang s'écouler. La diminution de la pression intraventriculaire engendrée déclenche la fermeture de ces valves et les ventricules se relâchent de manière isovolumétrique jusqu'à ce que le remplissage et la pression des oreillettes soient suffisants pour déclencher le prochain cycle.

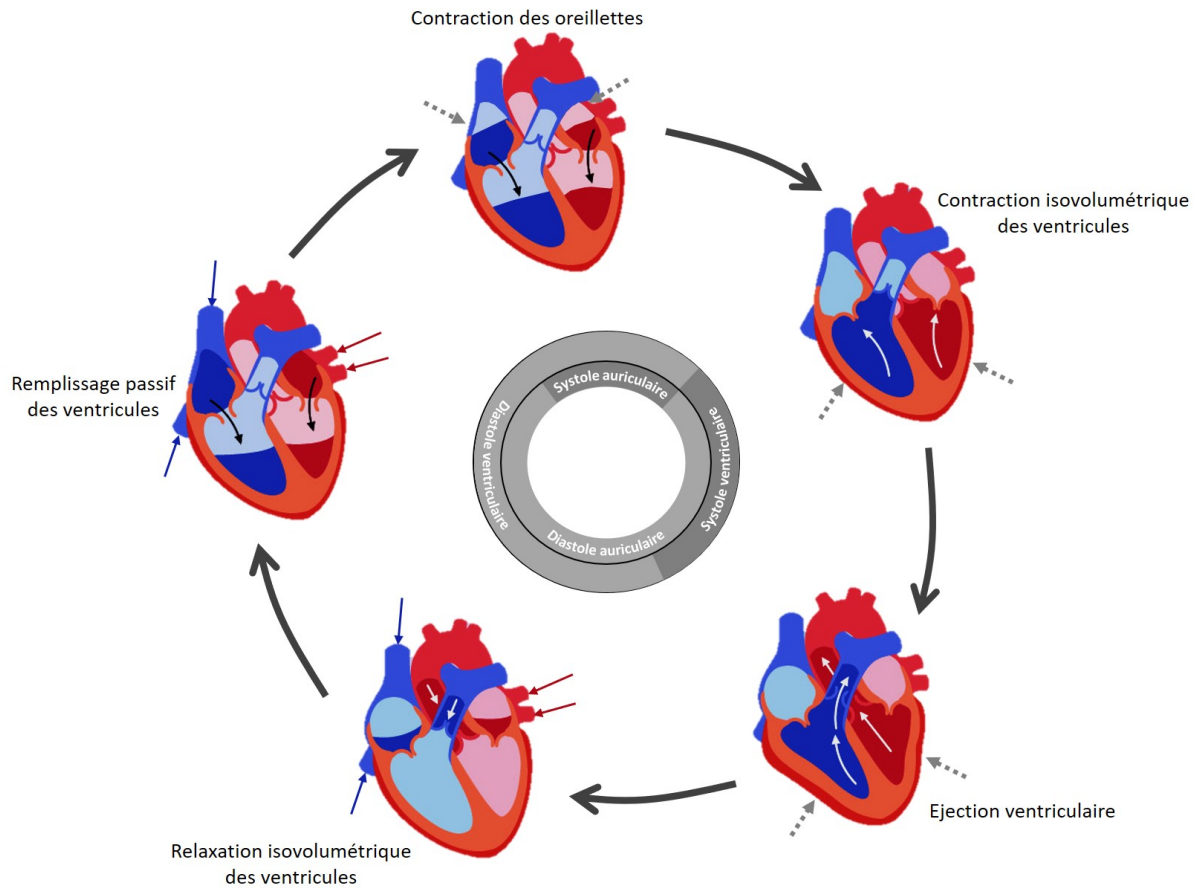


FIGURE 1.2 – Représentation des différentes étapes du déroulé du cycle cardiaque.

1.1.3 Activité électrique cardiaque

Le fonctionnement normal du muscle cardiaque (myocarde) dépend de la génération et de la propagation d'un potentiel d'action, qui sont suivies par une période réfractaire jusqu'à la génération de la prochaine impulsion. Ce fonctionnement repose sur l'activation séquentielle de cellules spécifiques, dites cardionectrices, ou pacemakers cardiaques (Figure 1.3).

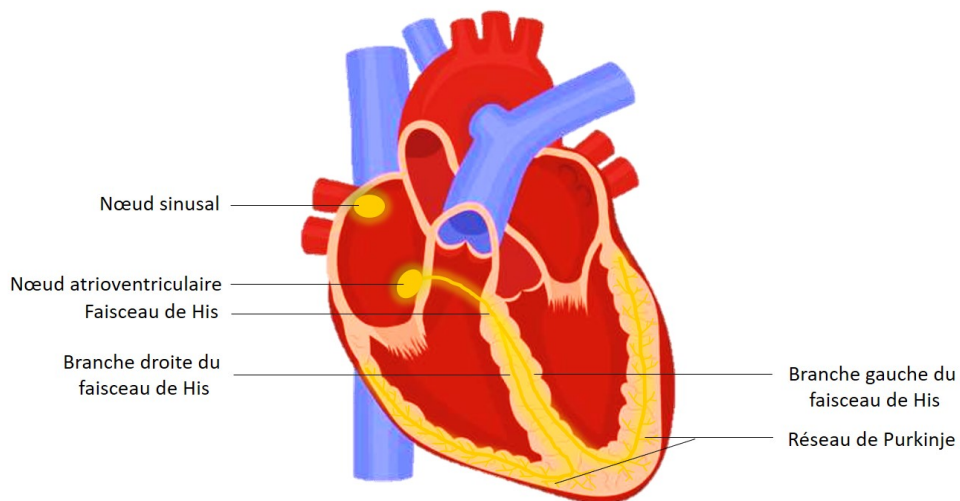


FIGURE 1.3 – Représentation du système de cellules cardionectrices du cœur.

Des cellules cardionectrices, formant le nœud sinusal, sont localisées au niveau de la veine cave supérieure. Elles génèrent de manière autonome des potentiels d'action à un rythme régulier (environ 100 à 110 par minute). Ces potentiels sont propagés de proche en proche dans les cellules cardiaques, des oreillettes jusqu'au nœud atrioventriculaire, puis le long du faisceau de His et du réseau de Purkinje (Figure 1.3).

La génération des potentiels d'action myocardiques reflète les activations et les inactivations successives des canaux ioniques membranaires qui conduisent les courants de dépolarisation (entrées d'ions sodiques, Na^+ , et calciques, Ca^{2+}) et de repolarisation (sortie d'ions potassiques, K^+) des cellules cardiaques (Nerbonne & Kass, 2005). Le fonctionnement électrique coordonné du cœur peut être détecté grâce à un électrocardiogramme (ECG) de surface (Figure 1.4). En fonction des régions du cœur, les formes des ondes des potentiels d'action varient (Nerbonne & Kass, 2005, Figure 1.5), en raison des différences liées à l'expression et/ou aux propriétés des canaux ioniques membranaires sous-jacents (Na^+ , Ca^{2+} , K^+). Ces différences contribuent à l'activation unidirectionnelle de l'excitation myocardique, ainsi qu'à l'évitement des contractions prématurées, permettant alors la génération de rythmes cardiaques normaux.

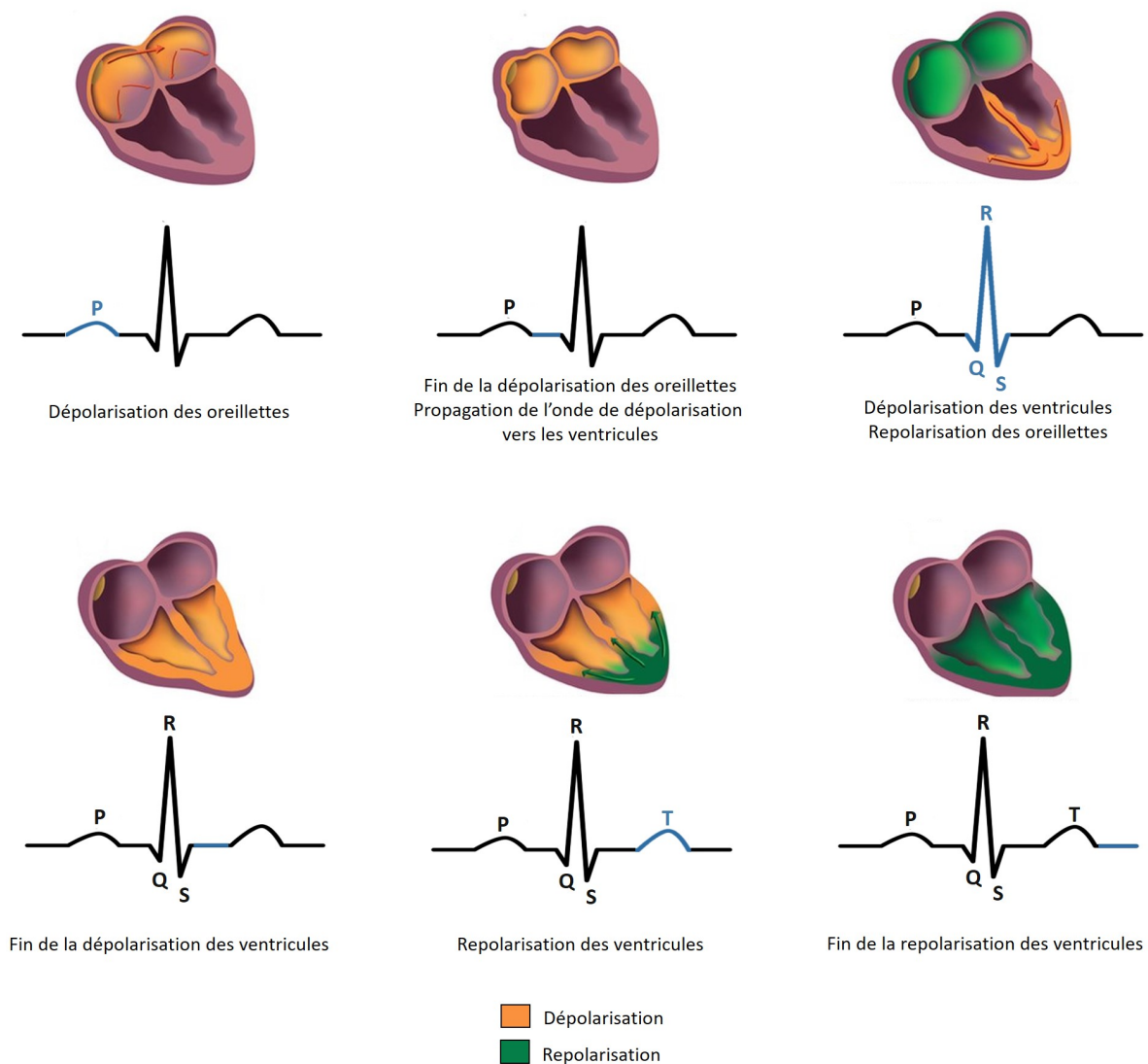


FIGURE 1.4 – Illustration et interprétation des différentes ondes d'un électrocardiogramme. Un battement cardiaque est représenté. *Inspirée de Shaffer et al., 2014.*

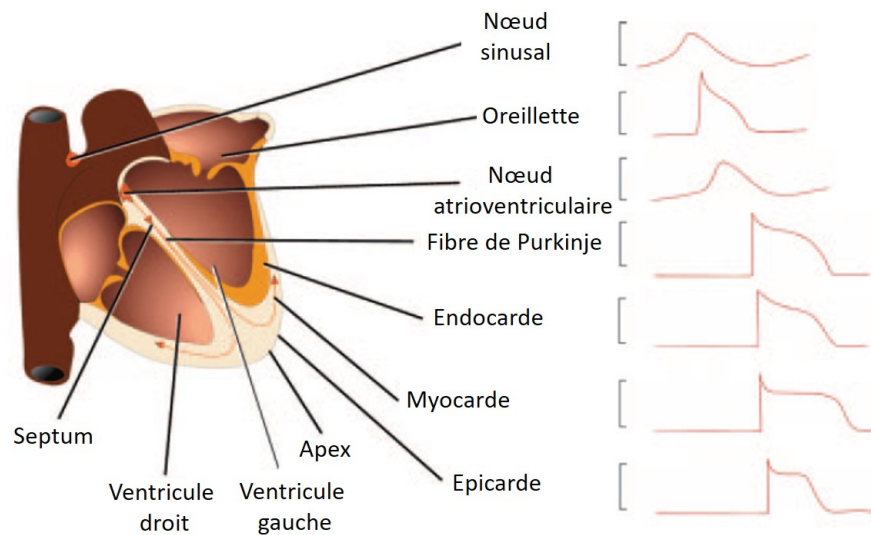


FIGURE 1.5 – Illustration des différentes formes des ondes des potentiels d'action en fonction des régions cardiaques. Modifiée à partir de Nerbonne et al., 2005.

1.2 Contrôle autonome du cœur

Afin de moduler la fréquence cardiaque intrinsèque issue de l'excitation des cellules cardionectrices, des régulations extrinsèques nerveuses et hormonales sont nécessaires. Ces régulations permettent une activité cardiaque diminuée au repos, ainsi qu'une capacité de réponse aux modulations du métabolisme énergétique, par une augmentation rapide de l'activité cardiaque à l'exercice par exemple.

Le système nerveux autonome cardiaque engendre principalement ces processus de régulation, via les branches (ortho)sympathique et parasympathique. La stimulation sympathique produit des effets chronotrope, inotrope et dromotrope positifs, ce qui signifie qu'elle augmente respectivement la fréquence cardiaque, la contractilité et la conduction. La stimulation parasympathique provoque les effets inverses.

L'interaction constante entre ces activités sympathiques et parasympathiques sur le cœur est à l'origine de la variabilité de la fréquence cardiaque (Saul, 1990). Au repos, l'influence parasympathique domine, maintenant une fréquence cardiaque bien inférieure à la fréquence intrinsèque du nœud sinusal (Berntson et al., 1997). Le cœur est ainsi sous contrôle tonique inhibiteur par la branche parasympathique (Levy, 1990; Uijtdehaage & Thayer, 2000; Thayer & Siegle, 2002). Les études ont d'ailleurs bien montré ce mécanisme par double blocage pharmacologique, employant notamment atropine et propranolol pour inhiber respectivement les activités parasympathiques et sympathiques (Jose & Collison, 1970; Pomeranz et al., 1985; Pagani et al., 1986; Malliani et al., 1991). Situé dans le tronc cérébral, au dessus de la moelle épinière, le bulbe rachidien est un site majeur de la régulation du contrôle autonome cardiaque (Figure 1.6). Les corps cellulaires des neurones sympathiques sont situés dans la partie ventrolatérale rostrale du bulbe rachidien (centre cardio-accélérateur) et ceux des neurones parasympathiques dans les noyaux ambigu et dorsal du nerf vague¹ (centre

1. Le nerf vague est également appelé nerf crânien X et nerf parasympathique.

cardio-inhibiteur). Les neurones sympathiques descendent le long de la moelle épinière et forment des synapses avec les neurones sympathiques pré-ganglionnaires au niveau de la colonne intermédiolatérale. Ces derniers quittent ensuite la moelle épinière au niveau des segments thoraciques supérieurs et font synapse avec les neurones post-ganglionnaires dans les chaînes ganglionnaires sympathiques. Les neurones post-ganglionnaires rejoignent ensuite le cœur pour innerver les oreillettes, les nœuds sinusal et atrioventriculaire et les ventricules. Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques, quant à eux, quittent directement le bulbe rachidien pour faire synapse avec les neurones post-ganglionnaires parasympathiques au niveau du cœur. Ces neurones innervent ensuite les oreillettes, les nœuds sinusal et atrioventriculaire et pour une part plus négligeable les ventricules, ce qui se traduit par un faible contrôle inotropique ventriculaire lié à la branche parasympathique (Figure 1.6).

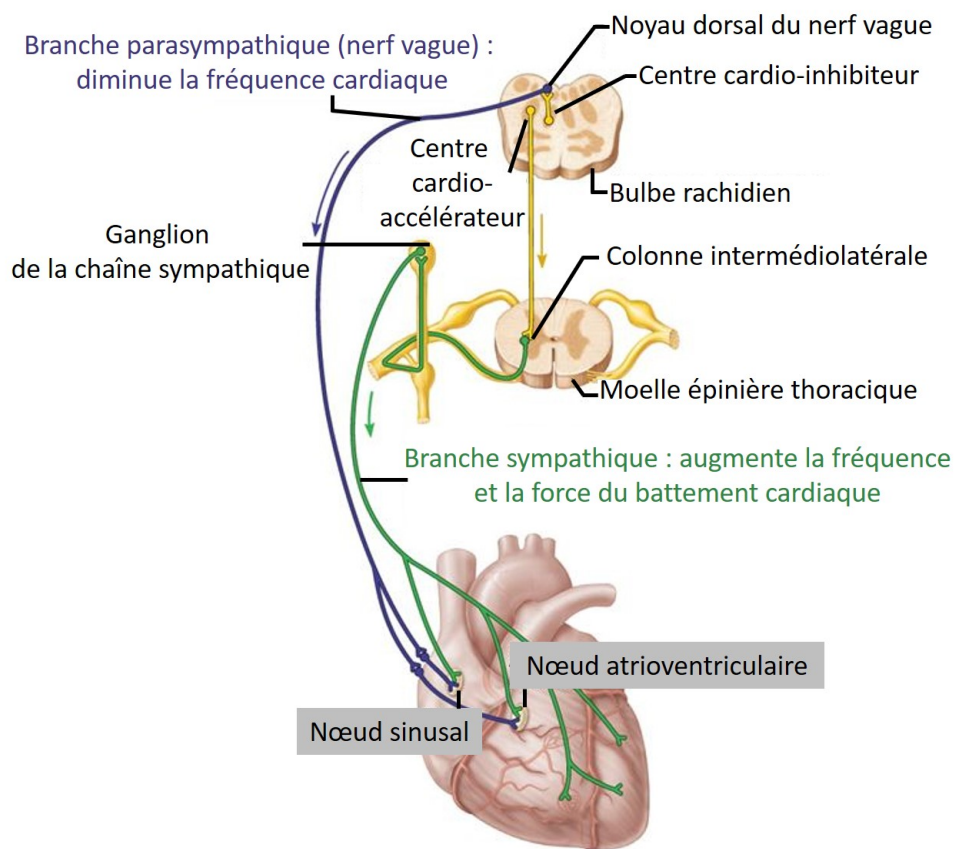


FIGURE 1.6 – Représentation de l'innervation du cœur par les branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. Modifiée à partir de Marieb, 2008.

Une des fonctions principales du système cardiovasculaire est de maintenir à court terme une pression artérielle optimale afin de fournir un flux sanguin adéquat au cerveau et aux autres organes. Cette fonction est permise grâce aux barorécepteurs qui sont des neurones sensibles aux variations de pression. Parmi ces récepteurs, les plus sensibles sont situés à proximité du cœur, au niveau de la crosse de l'aorte et des sinus carotidiens. Lors d'une augmentation de pression sanguine, la fréquence de décharge des potentiels d'action de ces neurones afférents augmente, ce qui induit une stimulation du noyau du tractus solitaire, au sein du bulbe rachidien. Les projections du noyau du tractus solitaire provoquent alors

une inhibition de l'activité sympathique cardiaque et une augmentation de l'activité parasympathique, ce qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et du volume d'éjection (effet inotrope négatif). L'activité sympathique vasomotrice est également réduite, ce qui entraîne une dilatation de la paroi des vaisseaux sanguins. En cas de diminution de la pression sanguine, ces processus sont inversés. Ce mécanisme de régulation à court terme est connu sous le terme de baroréflexe (Figure 1.7).

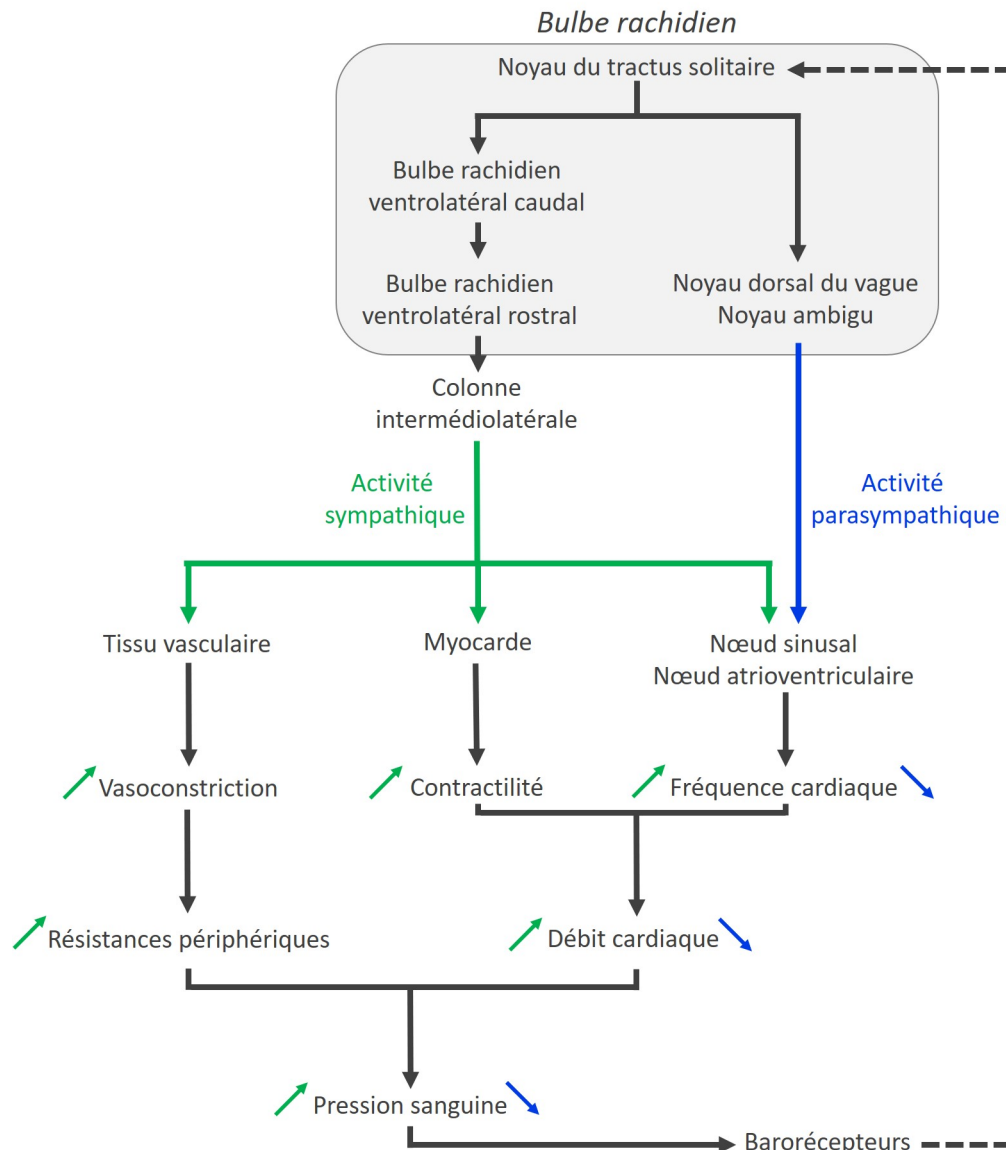


FIGURE 1.7 – Représentation schématique des mécanismes de régulation à court terme de la pression sanguine.

Les chémorécepteurs - dont certains sont situés à proximité des barorécepteurs - constituent une seconde catégorie de récepteurs, influençant uniquement les activités sympathiques cette fois. Le chémoréflexe intervient en cas d'hypoxie (diminution de la concentration sanguine en oxygène), d'hypercapnie (augmentation de la concentration sanguine en dioxyde de carbone) ou d'acidose (diminution du pH sanguin). Les afférences arrivant au bulbe rachidien permettent alors une augmentation des activités sympathiques sur le cœur et les vaisseaux sanguins.

Les effets antagonistes des branches sympathique et parasympathique sur le cœur sont liés aux effets des neurotransmetteurs libérés au niveau synaptique (Figure 1.8). Les neurones post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques libèrent respectivement de la noradrénaline et de l'acétylcholine. Ces neurotransmetteurs vont se fixer sur des récepteurs au niveau des membranes cellulaires, principalement adrénergiques de type β_1 pour la noradrénaline et muscariniques de type M2 pour l'acétylcholine. La fixation de la noradrénaline provoque une augmentation des courants sodiques et calciques entrants, aboutissant ainsi à une augmentation de la fréquence des potentiels d'action. A l'inverse, la fixation de l'acétylcholine entraîne une augmentation du courant potassique sortant, conduisant à une diminution de la fréquence des potentiels d'action.

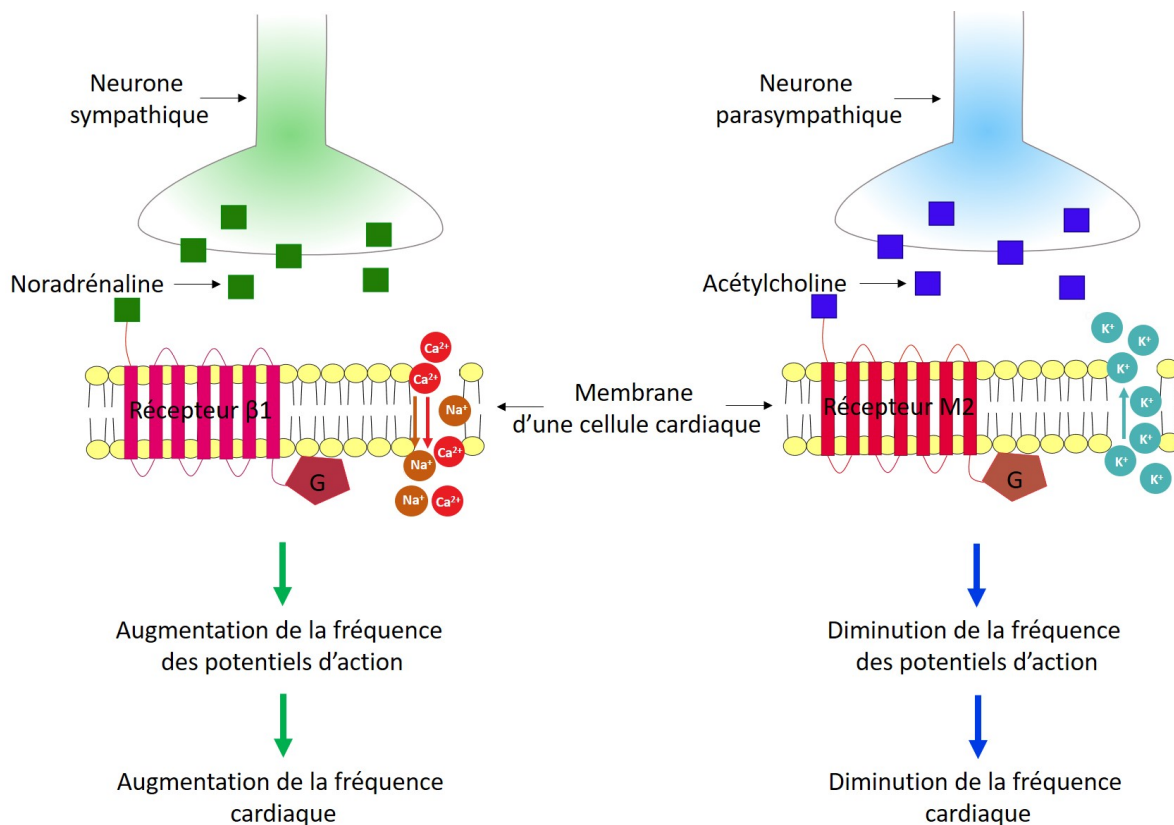


FIGURE 1.8 – Illustration schématique du mode d'action des neurotransmetteurs libérés par les neurones sympathiques et parasympathiques au niveau du cœur.

Bien que l'objet de cette thèse ne repose pas sur une analyse détaillée en électrophysiologie cardiaque, il est important d'appréhender les influences relatives des branches sympathique et parasympathique sur le cœur et la fréquence cardiaque. En effet, même si ces deux branches exercent des activités chronotropes antagonistes, leurs effets sont temporellement différents. Les effets sympathiques ont une latence plus élevée que les effets parasympathiques, ce qui peut s'expliquer par le fait que la noradrénaline est réabsorbée et métabolisée lentement, alors que le renouvellement de l'acétylcholine est très rapide. De plus, l'action des récepteurs à la noradrénaline est moins rapide que celle des récepteurs à l'acétylcholine ; les récepteurs β_1 font intervenir une voie de signalisation indirecte et plus lente que les récepteurs M2.

La temporalité des régulations sympathiques est de l'ordre d'une dizaine de secondes (fréquence de 0.1 Hz), alors que celle des activités parasympathiques est de l'ordre de quelques secondes (fréquence de 0.25 Hz en moyenne). De ce fait, l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque, notamment à partir d'analyses fréquentielles, renseigne quant aux régulations imputables à chacune des deux branches du contrôle autonome cardiaque. Ces analyses fréquentielles seront abordées dans le chapitre 2.

Les activités sympathiques et parasympathiques étant sous l'influence du système nerveux central, la modulation extrinsèque nerveuse de la fréquence cardiaque dépend également de l'activité de certaines régions cérébrales.

1.3 Interconnexions cœur-cerveau

« L'expression de nos sentiments se fait par un échange entre le cœur et le cerveau, les deux rouages les plus parfaits de la machine vivante » (Bernard, 1865). Les travaux de recherche de Claude Bernard mettent en évidence une connaissance et un intérêt de longue date quant aux connexions réciproques entre le cœur et le cerveau.

Dans les années 1980-1990, des études sur des modèles animaux ou humains pathologiques ont permis l'identification d'un réseau appelé « central autonomic network » (CAN) formalisé par Benarroch en 1993. Ce réseau est constitué d'aires nerveuses interconnectées comprises entre le télencéphale, le diencéphale et le tronc cérébral, et contrôle les « sorties » pré-ganglionnaires sympathique et parasympathique (Figure 1.9). Plus qu'un seul centre « stratégique », le fonctionnement du CAN chez l'individu sain repose sur une activité parallèle et concomitante de plusieurs voies efférentes et afférentes.

Le CAN reçoit et intègre ainsi des informations viscéro-sensorielles (incluant les informations provenant du baroréflexe et des récepteurs cardiaques), humorales et extéroceptives. Dans son article de 1993, Benarroch souligne que le CAN est essentiel pour l'activation tonique des réponses autonomes, neuroendocrines et comportementales, notamment dans les situations de régulation émotionnelle et de réponse au stress (Benarroch, 1993). Ce système représente une unité fonctionnelle de l'ensemble du système nerveux central qui permet à l'individu une certaine adaptabilité grâce à l'utilisation de processus d'autorégulation.

Le modèle d'intégration neuroviscérale, développé depuis dans les travaux de Thayer et de son équipe, précise le CAN de Benarroch et décrit les interconnexions entre cortex préfrontal et activité cardiaque (Thayer & Lane, 2000; Thayer & Siegle, 2002; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012). Le modèle d'intégration neuroviscérale postule que l'activité parasympathique sert d'indicateur de l'efficacité de ces interconnexions (Thayer & Lane, 2009; Smith et al., 2017). Au repos, le cortex préfrontal médian exerce un contrôle inhibiteur sur l'amygdale, modulant indirectement le contrôle cardiaque via le nerf parasympathique (Thayer et al., 2012). Le fonctionnement cardiaque ne serait donc pas uniquement le reflet de fonctions musculaires et électrophysiologiques saines, mais également le bilan de régulations d'un réseau neuronal supérieur complexe (Thayer & Lane, 2000; Thayer & Siegle, 2002; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012). Les auteurs supposent que plus l'activité parasympathique

de repos est élevée, plus l'individu est capable de réagir à des stimuli de l'environnement, et donc plus il est pourvu d'une grande adaptabilité (Thayer & Lane, 2009).

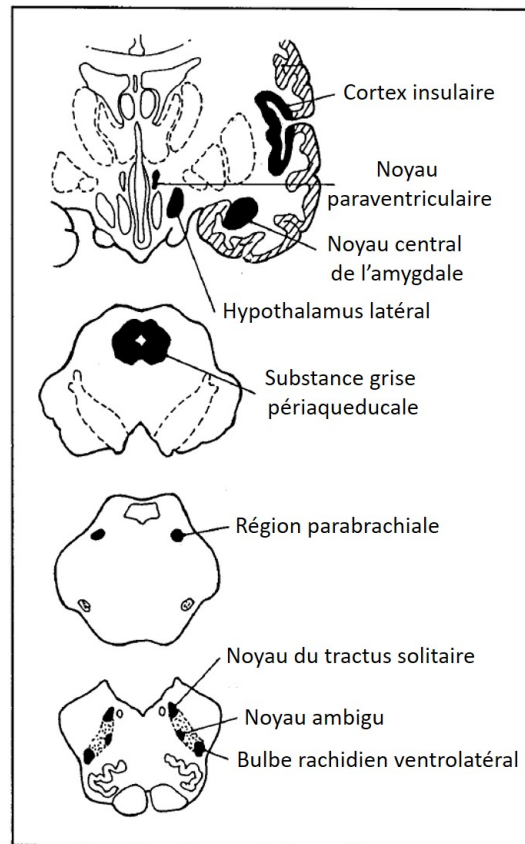


FIGURE 1.9 – Localisation des principales régions cérébrales interconnectées du « central autonomic network » (CAN). Modifiée à partir de Benarroch, 1993.

Dans le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000, 2009), deux régions cérébrales centrales jouent un rôle clé : le cortex préfrontal et l'amygdale (Figure 1.10). L'amygdale est une structure bilatérale du lobe temporal, essentielle à l'évaluation émotionnelle. Elle intervient dans la détection rapide des stimuli jugés potentiellement menaçants et dans la genèse des réponses physiologiques et comportementales associées à la peur, au stress ou à l'anxiété (LeDoux, 1996, 2003; Whalen & Phelps, 2009). Le cortex préfrontal, en particulier médian, joue un rôle majeur puisqu'il exerce une inhibition tonique sur l'amygdale, ce qui permet à des individus sains de garder un état émotionnel stable dans des situations où les menaces ne sont pas évaluées comme réelles (Barbas et al., 2003; Shekhar et al., 2003; Barbas & Zikopoulos, 2007). A l'inverse, dans ce même type de situation, des individus souffrant de troubles psychopathologiques (troubles anxieux, dépression ou stress post-traumatique) révèlent une hypoactivité du cortex préfrontal avec des processus inhibiteurs moindres, associés à une hyperactivité de l'amygdale, ce qui les rend peu capables, voire incapables, de réagir sereinement de manière adaptée au contexte (Bishop et al., 2004; Bishop, 2007; Etkin & Wager, 2007; Shook et al., 2007; M. J. Kim et al., 2011; Thayer et al., 2012).

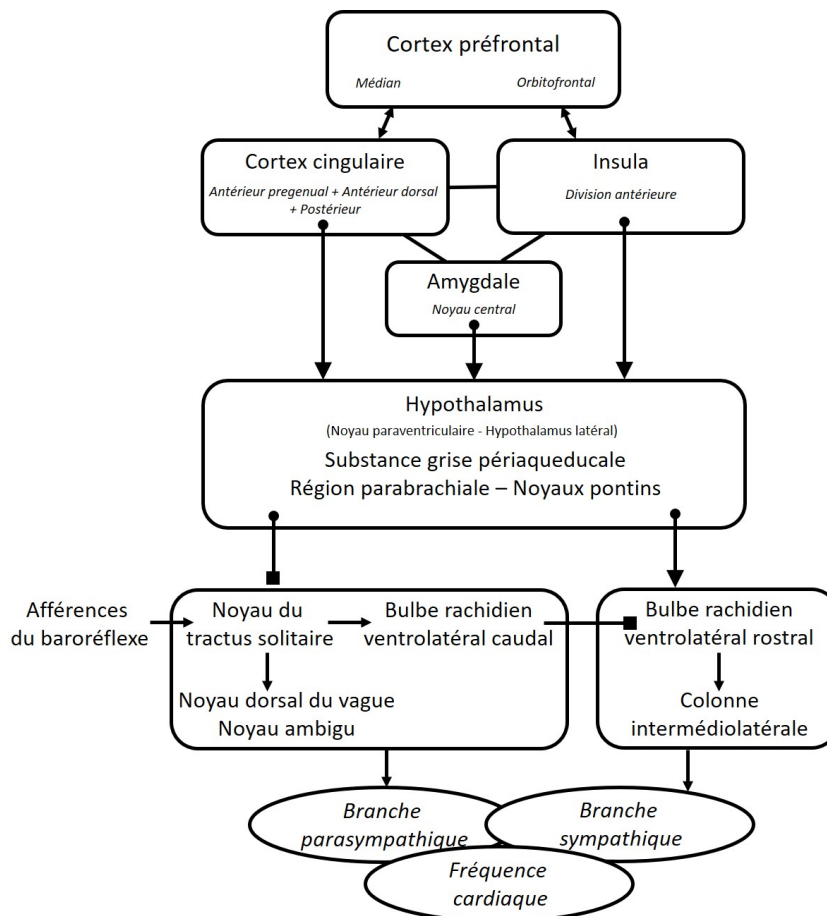


FIGURE 1.10 – Illustration schématique du modèle d'intégration neuroviscérale, voies par lesquelles le cortex préfrontal influence le contrôle de la fréquence cardiaque. Modifiée à partir de Thayer et al., 2009.

Le cortex préfrontal et l'amygdale sont en interconnexion avec le bulbe rachidien, le siège des régulations autonomes cardiaques (Figure 1.10). De ce fait, les activités du cortex préfrontal se retrouvent « répercutées » au niveau de la régulation cardiaque et seraient donc interprétables grâce à l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (Thayer & Lane, 2000; Thayer & Siegle, 2002; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Nugent et al., 2008; Thome et al., 2017). La relation entre l'activité inhibitrice du cortex préfrontal et le contrôle parasympathique cardiaque a d'ailleurs pu être mise en évidence à partir d'études combinant pharmacologie ou neuroimagerie et variabilité de la fréquence cardiaque. En inactivant pharmacologiquement les hémisphères cérébraux, les auteurs ont observé une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une diminution de la variabilité, caractéristiques d'une moindre activité parasympathique (Ahern et al., 2001). Par neuroimagerie, une relation entre variation du débit sanguin de certaines régions cérébrales, notamment préfrontales, et variabilité de la fréquence cardiaque a également été décrite dans plusieurs études (Lane et al., 2001; Critchley et al., 2003; Gianaros et al., 2004; S. Matthews et al., 2004; O'Connor et al., 2007; Napadow et al., 2008; Nugent et al., 2008; Ahs et al., 2009; Lane et al., 2009; Thayer et al., 2012; Chang et al., 2013; Allen et al., 2015; Sakaki et al., 2016; Wei et al., 2018; Yoo et al., 2018; de la Cruz et al., 2019).

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque, et plus précisément de la puissance parasympathique de repos, permettrait ainsi d'évaluer à quel degré le système nerveux central

fournit des informations et des régulations flexibles et dépendantes du contexte environnemental (Thayer & Lane, 2000; Thayer & Siegle, 2002; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012). Elle pourrait également renseigner quant à la capacité des individus à réguler leurs émotions (Thayer & Lane, 2000; Appelhans & Luecken, 2006; Lane et al., 2009; Steinfurth et al., 2018).

Les études sur les interconnexions entre processus centraux et variabilité de la fréquence cardiaque ne se sont pas limitées aux effets de la régulation émotionnelle. Certains travaux se sont également intéressés aux effets de l'exécution de tâches cognitives sur l'intégration neuroviscérale. De nombreuses tâches importantes pour la survie impliquent des fonctions cognitives telles que la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité (Miyake et al., 2000; Chan et al., 2008). Ces fonctions, dites exécutives, sont associées aux activités préfrontales (Alvarez & Emory, 2006; Collette et al., 2006). Lors de tâches sollicitant ces fonctions, les individus ayant les niveaux les plus élevés de variabilité de la fréquence cardiaque au repos (plus grande puissance parasympathique) obtenaient de meilleures performances (Johnsen et al., 2003; Hansen et al., 2003; Thayer & Lane, 2009). Il a également été montré que cette variabilité de repos élevée était associée à un maintien de la performance cognitive, même lorsque des facteurs menaçants étaient ajoutés à la tâche (Hansen et al., 2009). En somme, une puissance parasympathique élevée au repos permettrait de maintenir une interconnexion cœur-cerveau optimale, même en présence de facteurs stressants.

En résumé, les régulations cardiaques étant influencées par les interconnexions du réseau entre le cerveau et le cœur, le contrôle de l'activité cardiaque dépend alors d'un système complexe regroupant de multiples structures et boucles de régulations nerveuses.

1.4 Complexité des régulations cardiaques

Le fonctionnement biologique de l'organisme humain repose sur un grand nombre de réactions comprenant de nombreuses structures centrales et périphériques, elles-mêmes activées selon de multiples échelles de temps. Ce type de fonctionnement a permis de définir les systèmes de contrôle physiologique comme des systèmes complexes qui requièrent l'intégration de multiples boucles de régulations intervenant à différentes échelles structurelles et temporelles. Plus concrètement, un haut niveau de complexité des systèmes neurophysiologiques permet à des individus jeunes et en bonne santé de répondre avec une flexibilité et une robustesse importantes aux différents stimuli de l'environnement, sans perturber leur homéostasie à plus long terme (Lipsitz & Goldberger, 1992; Goldberger, 1996; Lipsitz, 2002; M. Costa et al., 2005; Goldberger, 2006; Wayne et al., 2013).

Le champ de la biologie des systèmes complexes fournit des outils quantitatifs afin d'accéder au niveau de complexité des systèmes de contrôle physiologique à partir des signatures qu'ils émettent, à savoir les signaux générés sous la forme de séries temporelles. Dérivées des domaines des dynamiques non-linéaires et de la physique statistique, deux mesures de cette complexité, fondées sur les concepts d'entropie et de fractalité, sont régulièrement étudiées. L'entropie d'un biosignal caractérise l'information contenue dans ce signal, à partir du degré

de régularité ou de prédictibilité sur une ou plusieurs échelles de temps ; un signal complexe créant constamment de l'information, son imprédictibilité est alors signe d'adaptabilité aux contraintes environnementales (Richman & Moorman, 2000; M. Costa et al., 2002, 2005; Manor et al., 2010). La fractalité d'un biosignal définit son degré d'autosimilarité sur plusieurs échelles de temps (Peng et al., 1995). Des séries temporelles statistiquement autosimilaires sur quelques secondes, minutes ou heures sont caractéristiques de systèmes complexes, à la fois flexibles pour répondre aux contraintes de l'environnement et robustes pour permettre un maintien de l'homéostasie (Peng et al., 1998; Goldberger et al., 2002). Les mesures d'entropie et de fractalité seront approfondies dans le chapitre 2.

Les interconnexions cœur-cerveau décrites précédemment engagent de multiples structures centrales et périphériques en interaction les unes avec les autres. Il semble donc opportun d'appréhender ce système complexe à partir d'études de la complexité des dynamiques cardiaques. La complexité - et plus particulièrement l'irrégularité - des séries temporelles générées par le système cardiaque peut être associée à la richesse des interactions entre les composants de ce système. Comme illustré en Figure 1.11, une diminution du nombre de composants ou du nombre d'interactions entre ces composants se traduira par une baisse concomitante de la complexité (Lipsitz, 2002; Sleimen-Malkoun et al., 2014).

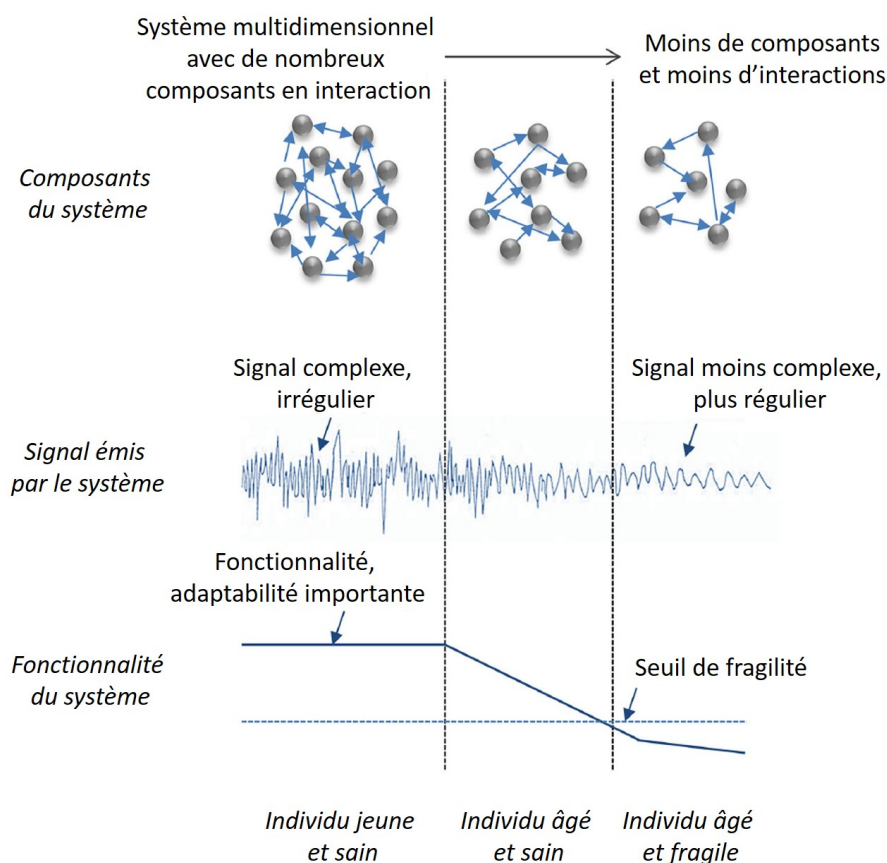


FIGURE 1.11 – **Illustration des caractéristiques multi-niveaux d'un système complexe.** Modifiée à partir de Sleimen-Malkoun et al., 2014.

Concrètement, plusieurs études ont mis en évidence que les dynamiques cardiaques des individus jeunes et en bonne santé se caractérisaient par des niveaux de complexité élevés, alors que les personnes âgées présentaient une détérioration de cette complexité (Kaplan et

al., 1991; Lipsitz & Goldberger, 1992; Iyengar et al., 1996; Pikkujämsä et al., 1999; M. Costa et al., 2002; Goldberger et al., 2002; M. Costa et al., 2005; Beckers et al., 2006; Lipsitz, 2006). Une perte de complexité a également été associée à certaines pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la sténose aortique² ou la septicémie néonatale (Goldberger et al., 2002; Lake et al., 2002; M. Costa et al., 2002, 2005; Valencia et al., 2009; Marwaha & Sunkaria, 2017). De plus, les marqueurs de complexité cardiaque ont révélé un intérêt clinique, de par leurs capacités à prédire la mortalité de patients suite à des infarctus ou des insuffisances cardiaques (Ho et al., 1997; Mäkikallio et al., 1999; Huikuri et al., 2000; Arzeno et al., 2007; Norris, Anderson, et al., 2008; Norris, Stein, & Morris, 2008).

Bilan

Le fonctionnement du cœur repose sur un système de régulation optimisé qui permet le maintien de la santé et l'adaptation aux stimuli de l'environnement. Ce système complexe dépend de l'intégration de régulations nerveuses centrales et périphériques autonomes. La relation entre santé, adaptabilité et variabilité de la fréquence cardiaque soutient l'idée que cette dernière puisse être un biomarqueur permettant d'accéder à la qualité des régulations cardiaques et des interconnexions cœur-cerveau. Étudier la complexité de cette variabilité de la fréquence cardiaque se révèle donc particulièrement adaptée à la compréhension de mécanismes liés aux régulations centrales.

2. La sténose aortique est un rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique obstruant ainsi le flux sanguin du ventricule gauche vers l'aorte.

Comme précisé lors du chapitre précédent, l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque permet d'apprécier les régulations intégrées des systèmes nerveux central et autonome. Cette étude repose sur le recueil de signaux que sont les séries temporelles d'intervalles RR, c'est-à-dire les séquences d'intervalles de temps entre deux battements cardiaques (Figure 2.1). Ces intervalles de temps peuvent être dérivés d'une mesure par ECG, en calculant les durées successives entre les ondes R. Ils peuvent également être directement fournis par des ceintures cardiofréquencemètres spécifiques.

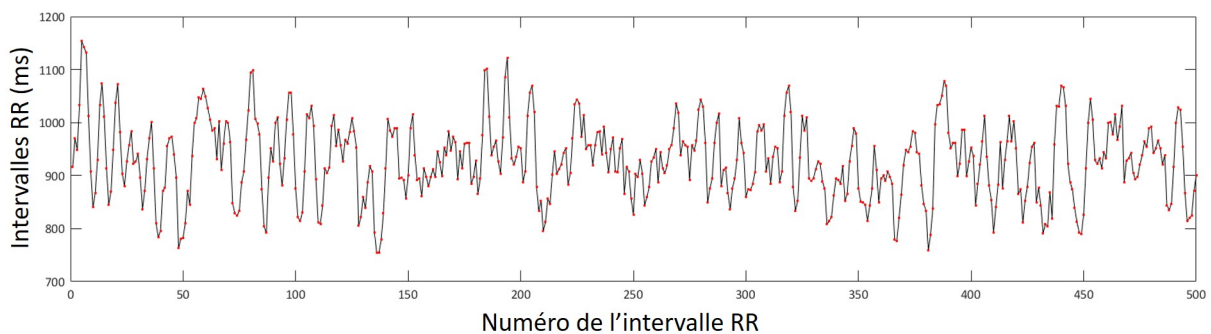


FIGURE 2.1 – Représentation d'une série temporelle d'intervalles RR. Chaque point rouge correspond à un intervalle RR.

Le terme « intervalles RR » est préféré au terme « intervalles NN » dans le cadre de cette thèse, néanmoins, notons que toutes les analyses doivent considérer les séries temporelles d'intervalles NN. La notion d'intervalles NN réfère aux intervalles RR normaux, ce qui signifie que seuls les battements cardiaques résultant du schéma normal de l'activation électrique sont conservés. Les battements anormaux potentiels, tels que les arythmies, ne doivent pas être considérés ou doivent être corrigés (Task Force, 1996).

2.1 Extraction de signatures

Les séries temporelles d'intervalles RR peuvent être caractérisées à partir de diverses méthodes dans l'objectif d'en extraire des signatures. Plusieurs d'entre elles sont reconnues pour leurs capacités à estimer la qualité des régulations cardiaques (Task Force, 1996). Classiquement, ces signatures proviennent d'analyses dites temporelles, fréquentielles ou non-linéaires.

2.1.1 Analyses temporelles

Les calculs de signatures dans le domaine temporel intègrent la totalité des intervalles RR de la série temporelle considérée. Un premier indice statistique peut être considéré, il est relatif à la durée moyenne de l'intervalle RR, notée RR_{moyen} , et est calculé de la manière suivante :

$$RR_{moyen} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i \quad (2.1)$$

où RR_i et N correspondent respectivement au $i^{\text{ème}}$ intervalle RR et au nombre total d'intervalles RR de la série temporelle étudiée. Exprimé en millisecondes, cet indice correspond à l'inverse de la fréquence cardiaque.

L'indice SDNN, acronyme du terme « standard deviation of NN intervals », permet d'estimer l'écart-type de la série temporelle d'intervalles RR. Il renseigne quant à la répartition des valeurs des intervalles RR autour de la moyenne et est fortement dépendant de la taille de la série temporelle considérée (Task Force, 1996).

Des indices dérivés des différences entre intervalles RR successifs permettent de quantifier les variations à court terme, soit les variations hautes fréquences. Parmi ces indices, l'indice NN50 est égal au nombre de paires d'intervalles RR successifs qui diffèrent de plus de 50 ms. Pour faciliter les comparaisons et éviter la dépendance par rapport à la durée de l'enregistrement, l'indice pNN50 est souvent préféré. Il correspond à l'indice NN50 normalisé par le nombre total d'intervalles RR, et exprimé sous la forme d'un pourcentage.

Enfin, l'indice RMSSD qui signifie « root mean square of successive RR interval differences », est la moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR. Elle s'exprime en millisecondes et est calculée comme suit :

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2} \quad (2.2)$$

Les indices NN50, pNN50 et RMSSD sont fortement corrélés. Néanmoins, RMSSD reste le plus utilisé dans la littérature (Task Force, 1996).

Un grand nombre d'auteurs a considéré ces indices cardiaques issus du domaine temporel afin de caractériser ou de suivre l'état d'un individu, notamment en relation avec sa charge d'entraînement (Buchheit, 2014; Stanley et al., 2015; Plews et al., 2017; Thorpe et al., 2017), sa récupération post-exercice (Burma et al., 2020; Hebisz et al., 2020), son sommeil (Yamanaka et al., 2015; J. Costa et al., 2019), son âge et son sexe (Zhang, 2007; Koenig & Thayer, 2016; Hamidovic et al., 2020) ou diverses pathologies (Nastalek et al., 2019; Manresa-Rocamora et al., 2020; Rampichini et al., 2020). Ces indices ont également été utilisés afin d'étudier l'impact de processus psychologiques, tels que le stress (H.-G. Kim et al., 2018) qui sera abordé dans le chapitre 3.

2.1.2 Analyses fréquentielles

Les analyses menées dans le domaine fréquentiel permettent de caractériser les influences des activités autonomes sympathiques et parasympathiques qui agissent dans des gammes de fréquences différentes (*cf.* chapitre 1, section 1.2 : « Contrôle autonome du cœur »). Afin de fournir des informations sur la distribution de la puissance du signal en fonction de la fréquence, des analyses de Fourier sont classiquement appliquées aux séries temporelles d'intervalles RR. Le principe est d'exprimer le signal à partir d'exponentielles complexes, chacune caractérisée par une fréquence particulière.

Un signal $x(t)$, à temps continu¹, peut s'exprimer à partir d'exponentielles complexes $e^{j2\pi ft}$ associées à la fréquence f comme suit² :

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f)e^{j2\pi ft} df \quad (2.3)$$

où la transformée de Fourier $X(f)$ du signal $x(t)$ correspond au produit scalaire entre $x(t)$ et $e^{j2\pi ft}$. Si le signal $x(t)$ est à énergie finie³, elle s'exprime alors de la manière suivante :

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-j2\pi ft} dt \quad (2.4)$$

Dans la pratique, les signaux analysés sont à temps discret. Si le signal est échantillonné à la période T_{ech} , la transformée de Fourier se ramène à :

$$X(f) = \sum_n x(nT_{ech})e^{-j2\pi n \frac{f}{f_{ech}}} = \sum_n x(n)e^{-j2\pi n \frac{f}{f_{ech}}} \quad (2.5)$$

où $x(nT_{ech})$ correspond au signal $x(t)$ pris à l'instant nT_{ech} , et $x(n)$ désigne le $n^{\text{ème}}$ échantillon du signal.

Notons qu'initialement une série temporelle d'intervalles RR n'est pas échantillonnée à pas constant, puisque la période entre deux intervalles RR successifs dépend de la durée du second intervalle. De ce fait, l'utilisation d'une transformée de Fourier nécessite un ré-échantillonnage de la série temporelle, le plus couramment effectué à une fréquence de 4 Hz (H.-K. Chen et al., 2018).

1. Un signal continu est mesurable et observable à n'importe quel instant t . Il se distingue d'un signal discret caractérisé par une succession de valeurs. Le processus d'échantillonnage permet de passer d'un signal à temps continu à un signal à temps discret. Pour cela, on doit vérifier le critère de Shannon, à savoir que la fréquence d'échantillonnage f_{ech} doit être supérieure ou égale à deux fois la fréquence maximale du signal à échantillonner.

2. Pour un signal périodique de période T_0 , $x(t) = \sum_n c_n e^{j2\pi \frac{n}{T_0} t}$ avec $c_n = \frac{1}{T_0} \int_{(T_0)} x(t) e^{-j2\pi \frac{n}{T_0} t} dt$, la décomposition est discrète et fait apparaître une composante continue ($n = 0$), une fréquence fondamentale ($n = 1$) et des harmoniques.

3. Cela signifie que $\int_{-\infty}^{+\infty} |x(t)|^2 dt$ a une valeur finie.

De plus, les séries temporelles d'intervalles RR étant composées d'un nombre fini d'échantillons, tel que $0 < n < N - 1$, et la fréquence f étant une grandeur continue, la transformée de Fourier discrète est utilisée en pratique. Elle est définie comme suit :

$$X(f_k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(nT_{ech})e^{-j2\pi n \frac{k}{N}} \quad (2.6)$$

pour laquelle N fréquences sont considérées, telles que $f_k = \frac{k f_{ech}}{N}$ avec $k = 0, \dots, N - 1$. Afin de réduire la complexité calculatoire, une transformée de Fourier rapide (FFT : « fast Fourier transform ») peut être considérée lorsque le signal est composé de $N = 2^\alpha$ échantillons.

Notons que $X(f_k)$ prend des valeurs complexes. Pour cette raison, si l'on représente son module $|X(f_k)|$ et son argument $2\pi n \frac{k}{N}$, on obtient respectivement les spectres d'amplitude et de phase du signal. On peut aussi représenter $\frac{|X(f_k)|^2}{N}$. Cette grandeur correspond au périodogramme⁴ fondé sur une fenêtre rectangulaire, parfois également appelé spectre de puissance.

La Figure 2.2 illustre le périodogramme d'une série temporelle d'intervalles RR. D'un point de vue physiologique, deux bandes de fréquences sont distinguées :

- Les basses fréquences (LF, « low frequencies ») sont comprises entre 0.04 et 0.15 Hz, soit des périodes entre 7 et 25 secondes. Elles sont majoritairement liées à l'activité de la branche sympathique, bien que des influences parasympathiques soient également présentes. En effet, comme mentionné dans le chapitre 1, la branche sympathique dispose d'une capacité d'action bien plus lente que celle de la branche parasympathique, cette dernière pouvant agir d'un battement cardiaque sur l'autre (Saul, 1990; Berntson et al., 1997; Pumprla et al., 2002).
- Les hautes fréquences (HF, « high frequencies ») sont comprises entre 0.15 et 0.4 Hz, soit des périodes entre 2.5 et 7 secondes. Elles correspondent à l'activité de la branche parasympathique sur le cœur.

Pour déterminer les valeurs de fréquences associées aux LF et HF, des études combinant pharmacologie et analyse fréquentielle de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été menées. En effet, les activités des branches sympathique et parasympathique peuvent être inhibées en injectant respectivement du propranolol et de l'atropine (Akselrod et al., 1981; Pomeranz et al., 1985; Pagani et al., 1986; Malliani et al., 1991; Task Force, 1996). Notons que les fréquences inférieures à 0.04 Hz constituent la bande des très basses fréquences (VLF, « very low frequencies »). Cette gamme de fréquences correspond aux influences à long terme de la thermorégulation et du système rénine-angiotensine qui est un système hormonal permettant de maintenir des valeurs de sodium dans le sang compatibles avec l'homéostasie. Ces influences dépassent le cadre de ces travaux de thèse.

4. Il est à noter que l'on peut aussi opter pour des périodogrammes « moyennés », comme le périodogramme de Daniell ou de Welch, afin d'obtenir une estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal aléatoire. Un signal aléatoire se distingue d'un signal déterministe pour lequel la valeur peut être prédite à chaque instant. Un signal aléatoire peut fluctuer d'une réalisation à l'autre. En ce sens, les signaux physiologiques sont des signaux aléatoires.

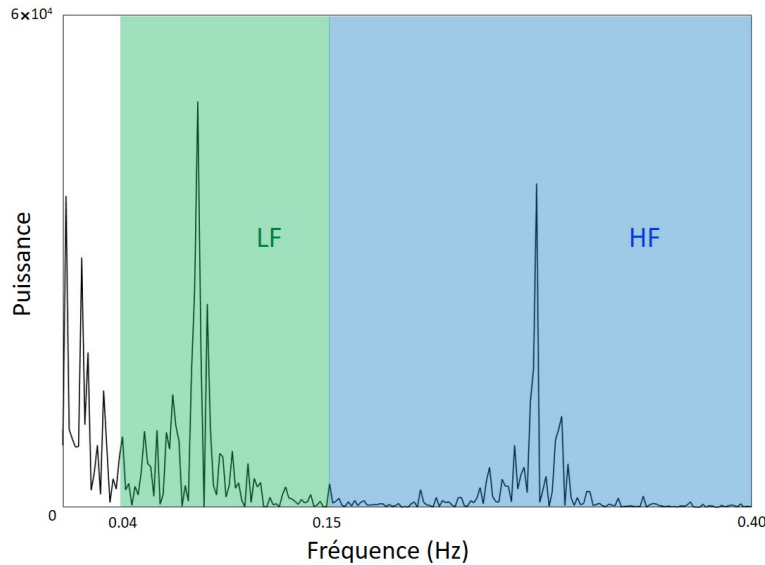


FIGURE 2.2 – **Périodogramme d’une série temporelle d’intervalles RR enregistrée durant dix minutes chez un individu assis en situation de repos.** L’analyse a été effectuée à partir d’une transformée de Fourier discrète. LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »).

Au sein de chacune des deux bandes de fréquences définies (LF et HF), nous pouvons remarquer que les oscillations sont respectivement centrées autour de 0.1 Hz et 0.25 Hz (Figure 2.2).

Le baroréflexe est le mécanisme expliquant la résonance observée au niveau des basses fréquences au repos (Vaschillo et al., 2011; Shaffer et al., 2014; McCraty & Shaffer, 2015). Comme évoqué dans le chapitre 1, le baroréflexe est une boucle de régulation qui permet le contrôle de la pression sanguine en impliquant des modifications de la fréquence cardiaque et de la vasomotricité. Cette boucle présente un retard inhérent, en effet, une variation de la fréquence cardiaque entraîne une variation de la pression sanguine avec un délai d’environ 5 secondes (Saul, 1990; Vaschillo et al., 2002, 2011). En raison de ce retard, la boucle rétroactive du baroréflexe devient un système de résonance oscillant à une fréquence dont la période est égale au double de l’amplitude du retard (Grodin, 1963; Hammer & Saul, 2005; Vaschillo et al., 2011), soit une période de 10 secondes, ou de manière équivalente une fréquence de 0.1 Hz.

Les oscillations hautes fréquences correspondent aux variations de la fréquence cardiaque relatives au cycle respiratoire. Ce phénomène, appelé arythmie sinusale respiratoire (RSA, « respiratory sinus arrhythmia »), reflète la modulation de l’activité parasympathique par la respiration et correspond à une oscillation rythmique résultant d’interactions complexes entre facteurs centraux et périphériques (Berntson et al., 1993, 1997). Durant le cycle respiratoire, l’inspiration supprime temporairement l’influence parasympathique sur le cœur, ce qui se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque. L’expiration rétablit l’influence parasympathique, entraînant une diminution de la fréquence cardiaque. Comme seule l’activité parasympathique cardiaque possède une latence d’action assez rapide pour covarier avec la respiration, l’arythmie sinusale respiratoire est entièrement médiée par la branche parasympathique et constitue la majeure partie des influences de cette branche sur la variabilité

de la fréquence cardiaque. De ce fait, évaluer l’amplitude de l’arythmie sinusale respiratoire permet d’estimer l’influence parasympathique sur la variabilité de la fréquence cardiaque (Eckberg, 1983; Berntson et al., 1993; Task Force, 1996; Berntson et al., 1997; Bernardi et al., 2001; Draghici & Taylor, 2016).

En résumé, les analyses fréquentielles des séries temporelles d’intervalles RR permettent d’accéder aux influences des activités sympathiques et parasympathiques sur le cœur. Les indices rapportés sont les puissances absolues (en ms^2) contenues dans les bandes des basses (LF) et hautes fréquences (HF). Notons, que les indices HF et RMSSD, représentant tous deux les variations à hautes fréquences liées à la branche parasympathique, sont corrélés (Kleiger et al., 2005). Les puissances LF et HF peuvent également être exprimées en unités normalisées, calculées de la manière suivante :

$$\begin{aligned} LFnu &= LF/(LF + HF) \\ HFnu &= HF/(LF + HF) \end{aligned} \tag{2.7}$$

Enfin, le rapport LF/HF peut être utilisé comme un indice de la balance entre les activités sympathiques et parasympathiques ou balance sympatho-vagale (Pagani et al., 1986; Malliani et al., 1991; Task Force, 1996), bien que les branches sympathique et parasympathique interviennent conjointement dans la production de la puissance LF (Berntson et al., 1997; Berntson & Cacioppo, 1999; Billman, 2013; Shaffer et al., 2014).

La transformée de Fourier est une technique d’analyse spectrale classiquement utilisée pour analyser les séries temporelles d’intervalles RR. Il est vrai qu’elle présente plusieurs avantages : sa complexité calculatoire est faible et elle repose sur la notion de produit scalaire qui est un concept très souvent utilisé. Cependant, la transformée de Fourier est une analyse spectrale basse résolution. Pour pallier ce problème, de nombreuses alternatives ont été proposées dans la littérature. Sans être exhaustif, nous pouvons évoquer des approches haute résolution, telles que les méthodes MUSIC et ESPRIT (Therrien, 1992) ou celles fondées sur des modèles stochastiques (Najim, 2008), comme les modèles autorégressifs à moyenne ajustée (ARMA). Nous reviendrons sur ces modèles dans la section 2.2 (« Comparaison de deux séries temporelles d’intervalles RR »). Selon les applications et les objectifs fixés, on peut aussi souhaiter mettre en valeur la manière dont la richesse fréquentielle du signal évolue au cours du temps. C’est souvent le cas en traitement de la parole. Pour ce faire, une première approche consiste à combiner une technique d’analyse spectrale comme la transformée de Fourier avec un fenêtrage glissant pour aboutir au spectrogramme. Il se présente sous la forme d’une image en couleurs où l’axe horizontal définit le temps, l’axe vertical les fréquences, et les pixels de cette image traduisent, en fonction de leur couleur, la puissance véhiculée par le signal à une fréquence donnée et à un moment donné. Bien que cette analyse temps-fréquence soit souvent très populaire, il existe d’autres approches. On peut ainsi traiter le signal dans sa globalité (Madisetti, 2018) à partir de la transformée de Wigner Ville, la transformée en ondelettes, ou encore la méthode « empirical mode decomposition » (EMD, Huang et al., 1998). Nous reviendrons sur cette dernière dans la section suivante.

2.1.3 Analyses non-linéaires

Comme évoqué dans le chapitre 1, une correspondance existe entre la complexité des systèmes physiologiques et la complexité des signaux qu'ils émettent. La complexité des signaux physiologiques peut être estimée à l'aide d'un certain nombre de méthodes dérivées des domaines de l'analyse des dynamiques non-linéaires et de la physique statistique (Goldberger, 2006; Wayne et al., 2013). Parmi ces méthodes, l'entropie multi-échelles caractérise le contenu informationnel d'un signal en quantifiant le degré de régularité ou de prévisibilité sur plusieurs échelles de temps (M. Costa et al., 2002, 2005).

À chaque échelle de temps, la mesure d'entropie utilisée pour quantifier le niveau d'irrégularité est appelée SampEn (« sample entropy », Richman & Moorman, 2000). Cette mesure représente le taux de génération de nouvelles informations, elle quantifie l'imprédictibilité d'un signal par la probabilité que des schémas identiques de m points consécutifs répétés dans le signal - en considérant une certaine tolérance r - soient toujours identiques en ajoutant le point suivant ($m + 1$). En général, la tolérance r correspond à un certain pourcentage de l'écart-type du signal considéré. SampEn est calculée comme suit :

$$SampEn = -\ln\left(\frac{\sum_{i=1}^{N-m} u_i^{m+1}}{\sum_{i=1}^{N-m} u_i^m}\right) \quad (2.8)$$

où u_i^m représente le nombre de schémas de m points consécutifs répétés et u_i^{m+1} le nombre de schémas de $m + 1$ points consécutifs répétés.

Afin de préciser le calcul de SampEn, nous allons considérer l'exemple de la série temporelle d'intervalles RR présentée en Figure 2.3. La série $RR(i)$ est constituée de $N = 48$ valeurs d'intervalles RR, avec $1 \leq i \leq N$.

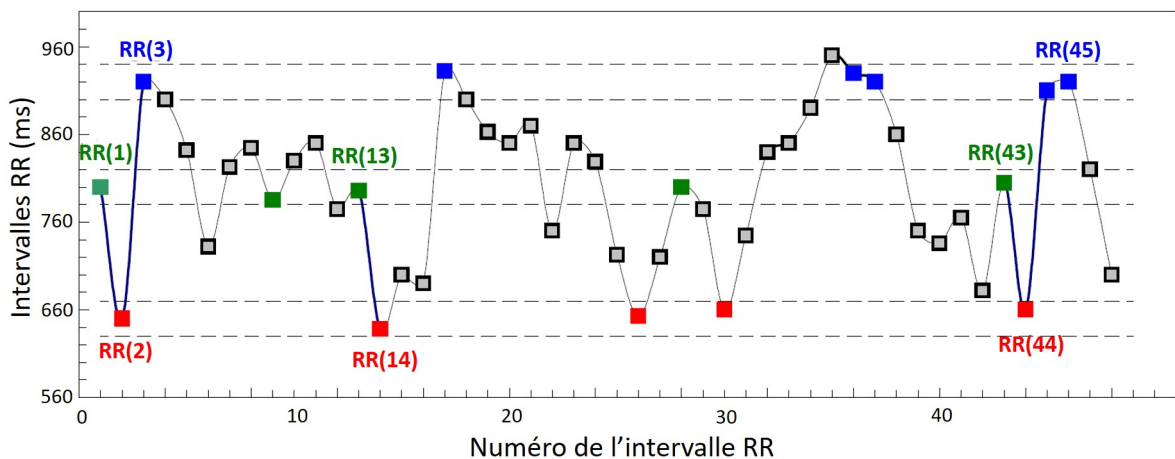


FIGURE 2.3 – Illustration de la procédure de calcul de SampEn pour une série temporelle d'intervalles RR. Modifiée à partir de de M. Costa et al., 2005.

Notons que pour l'exemple considéré, $m = 2$ et $r = 15\%$ de l'écart-type de la série, comme recommandé dans la littérature en ce qui concerne l'étude des signaux physiologiques (M. Costa et al., 2005). Les lignes horizontales en pointillés qui encadrent RR(1), RR(2) et RR(3) représentent respectivement $RR(1) \pm r$, $RR(2) \pm r$ et $RR(3) \pm r$. Il est considéré que deux valeurs se répètent dans le signal quand leur différence absolue est $\leq r$. De ce fait,

nous pouvons dire que les valeurs en vert sont des répétitions de $RR(1)$, les valeurs en rouge, des répétitions de $RR(2)$ et les valeurs en bleu, des répétitions de $RR(3)$. Étant donné que $m = 2$ dans l'exemple de la Figure 2.3, nous nous intéressons à la répétition de schémas de deux points consécutifs, soit le schéma $RR(1)$ suivi de $RR(2)$, pour commencer. Ce schéma se répète à deux reprises dans la série, $RR(13)$ suivi de $RR(14)$ et $RR(43)$ suivi de $RR(44)$. La répétition du schéma de $m + 1$ points consécutifs est ensuite étudiée, le schéma $RR(1)$ suivi de $RR(2)$ suivi de $RR(3)$ ne se répète qu'à une reprise pour $RR(43)$ suivi de $RR(44)$ suivi de $RR(45)$. Pour cette première étape, nous avons donc deux répétitions du schéma de m points consécutifs et une répétition du schéma de $m + 1$ points consécutifs.

Ces calculs sont ensuite réitérés en considérant les schémas de points consécutifs suivants, à savoir, le schéma de m points consécutifs $RR(2)$ suivi de $RR(3)$, et le schéma de $m + 1$ points consécutifs $RR(2)$ suivi de $RR(3)$ suivi de $RR(4)$. Pour chaque schéma, les répétitions sont à nouveau comptées et ajoutées aux valeurs obtenues précédemment. Cette procédure est répétée pour tous les schémas de points successifs possibles, soit jusqu'à atteindre le schéma $RR(N - 2)$ suivi de $RR(N - 1)$ suivi de $RR(N)$. Le rapport entre le nombre total de répétitions de schémas de $m + 1$ points consécutifs et le nombre total de répétitions de schémas de m points consécutifs peut ainsi être déterminé.

Pour des signaux périodiques, donc réguliers, SampEn est approximativement nulle tandis que pour des signaux aléatoires⁵, irréguliers, SampEn est maximale (Richman & Moorman, 2000; M. Costa et al., 2002, 2005). Cela s'explique par le fait que u_i^{m+1} et u_i^m sont quasiment identiques pour les signaux périodiques, leur rapport se rapproche de 1 et donc le logarithme de ce rapport se rapproche de 0. En revanche, pour des signaux irréguliers, la probabilité de répétitions de $m + 1$ points consécutifs devient inférieure à la probabilité de répétitions de m points consécutifs donnant alors un rapport se rapprochant de 0, dont le logarithme donne une grande valeur négative. Par conséquent, SampEn devient une grande valeur positive.

Afin de considérer les multiples échelles de temps inhérentes à une dynamique physiologique saine, M. Costa et al. ont introduit la méthode MSE (« multiscale entropy ») permettant de calculer l'entropie sur plusieurs échelles de temps d'un signal (M. Costa et al., 2002, 2005). Cette méthode a été développée afin de remédier au fait qu'une valeur importante d'entropie donnée par l'algorithme SampEn n'est pas toujours associable à une complexité importante. En effet, certaines pathologies se caractérisent par la production de signaux physiologiques aléatoires, signaux présentant donc des valeurs élevées de SampEn, et qui pourtant ne traduisent pas d'une complexité importante (Figure 2.4).

Pour la méthode MSE, SampEn est calculée sur plusieurs échelles de temps. Pour définir l'échelle de temps τ , la série originale est divisée en fenêtres de tailles τ , qui ne se chevauchent pas. Au sein de chaque fenêtre, la moyenne des τ points est considérée, résultant en une nouvelle série de taille $\frac{N}{\tau}$. La procédure pour $\tau = 2$ et $\tau = 3$ est présentée en Figure 2.5. Notons que pour $\tau = 1$, SampEn est calculée sur la série originale.

5. Le terme « signal aléatoire » est employé ici au sens de la proximité au bruit blanc. Un bruit blanc est un signal pour lequel toutes les fréquences véhiculent la même puissance.

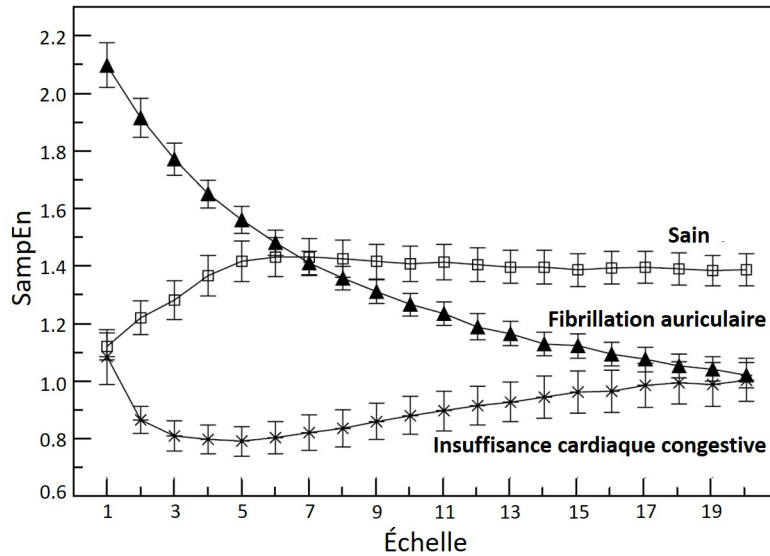


FIGURE 2.4 – Courbes de SampEn *vs.* échelles pour des séries temporelles d’intervalles RR d’individus sains, d’individus souffrant d’insuffisance cardiaque congestive et d’individus souffrant de fibrillation auriculaire. Modifiée à partir de M. Costa et al., 2002.

Pour évaluer le niveau de complexité du signal considéré, l’indice d’entropie est obtenu en calculant l’aire sous la courbe SampEn *vs.* échelle. Avec la méthode MSE, un indice d’entropie élevé est attribué à un signal physiologique complexe et donc sain, alors qu’un signal aléatoire (bruit blanc) se caractérise par un faible indice d’entropie (M. Costa et al., 2002, 2005; Gow et al., 2015). En effet, comme illustré en Figure 2.6, l’entropie d’un bruit blanc décroît en fonction des échelles. À l’inverse, un bruit dont la densité spectrale est en $\frac{1}{f}^6$, omniprésent dans la nature (Musha & Yamamoto, 1997; Szendro et al., 2001), conserve des dynamiques complexes à toutes les échelles.

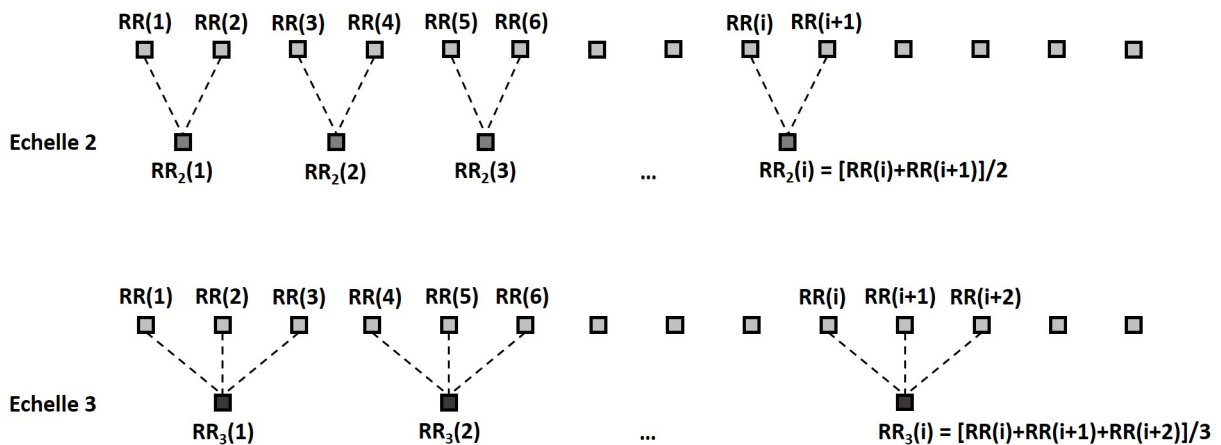


FIGURE 2.5 – Illustration de la procédure de calcul des échelles temporelles pour la méthode MSE (« multiscale entropy »). Inspirée de M. Costa et al., 2005.

6. Un bruit $\frac{1}{f}$ se caractérise par une densité spectrale de puissance qui décroît avec les fréquences.

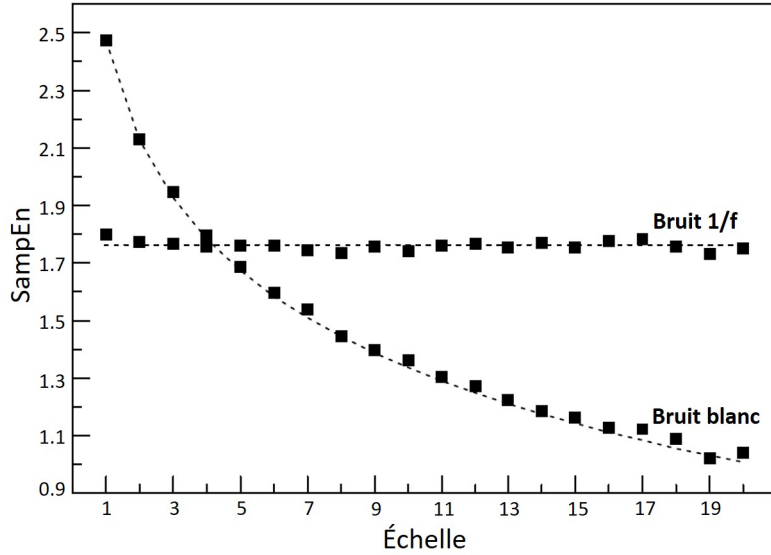


FIGURE 2.6 – Courbes de SampEn vs. échelles pour un bruit $\frac{1}{f}$ et pour un bruit blanc. Modifiée à partir de M. Costa et al., 2002.

Plusieurs algorithmes ont été proposés dans le but d’améliorer les performances de la méthode MSE (Humeau-Heurtier, 2015). En particulier, pour les séries temporelles courtes telles que $N < 750$, l’estimation de l’entropie avec la méthode MSE peut être imprécise. En effet, le calcul des échelles de temps réduisant la taille du signal d’un facteur τ , le nombre de points considéré peut devenir insuffisant pour calculer SampEn aux grandes échelles, calcul pour lequel il est suggéré d’avoir entre 10^m et 30^m points (Richman & Moorman, 2000; Q. Liu et al., 2012; Gow et al., 2015). Afin de résoudre ce problème de précision, Wu et al. ont développé la méthode RCMSE (« refined composite multiscale entropy », Wu et al., 2014). La procédure de calcul des échelles de temps est modifiée par rapport à la méthode MSE. En effet, pour chaque échelle τ , τ nouvelles séries sont définies depuis la série originale, car tous les points de départ possibles sont considérés. La procédure pour $\tau = 2$ et $\tau = 3$ est présentée en Figure 2.7⁷.

Pour calculer l’entropie à chaque échelle de temps τ , la procédure reste inchangée quant à la comptabilisation du nombre de schémas de m et de $m + 1$ points consécutifs répétés, excepté le fait que cette procédure doit être réalisée pour les τ séries définies à chaque échelle. Par conséquent, les moyennes du nombre de schémas de m points et du nombre de schémas de $m + 1$ points sont considérées. Pour chaque échelle, l’entropie se calcule donc comme suit :

$$En = -\ln\left(\frac{\frac{1}{\tau} \sum_{j=1}^{\tau} \sum_{i=1}^{N-m} u_{i,j}^{m+1}}{\frac{1}{\tau} \sum_{j=1}^{\tau} \sum_{i=1}^{N-m} u_{i,j}^m}\right) \quad (2.9)$$

avec $1 \leq j \leq \tau$ et $u_{i,j}^m$ qui représente le nombre de schéma de m points consécutifs répétés et $u_{i,j}^{m+1}$ le nombre de schéma de $m + 1$ points consécutifs répétés.

7. La procédure de calcul des échelles peut être exprimée comme un filtrage. $y(l) = \frac{1}{2}RR(i) + \frac{1}{2}RR(l+1)$ peut être vue comme une équation aux différences caractérisant un filtre linéaire de réponse en fréquence $|H(f)| = \cos(\pi \frac{f}{f_{ech}})$, ce qui correspond à un filtre passe-bas. $RR_{2,1}(l)$ correspond alors à un sous-échantillonnage de $y(l)$ avec un rapport de 2, idem pour l’échelle 2.2.

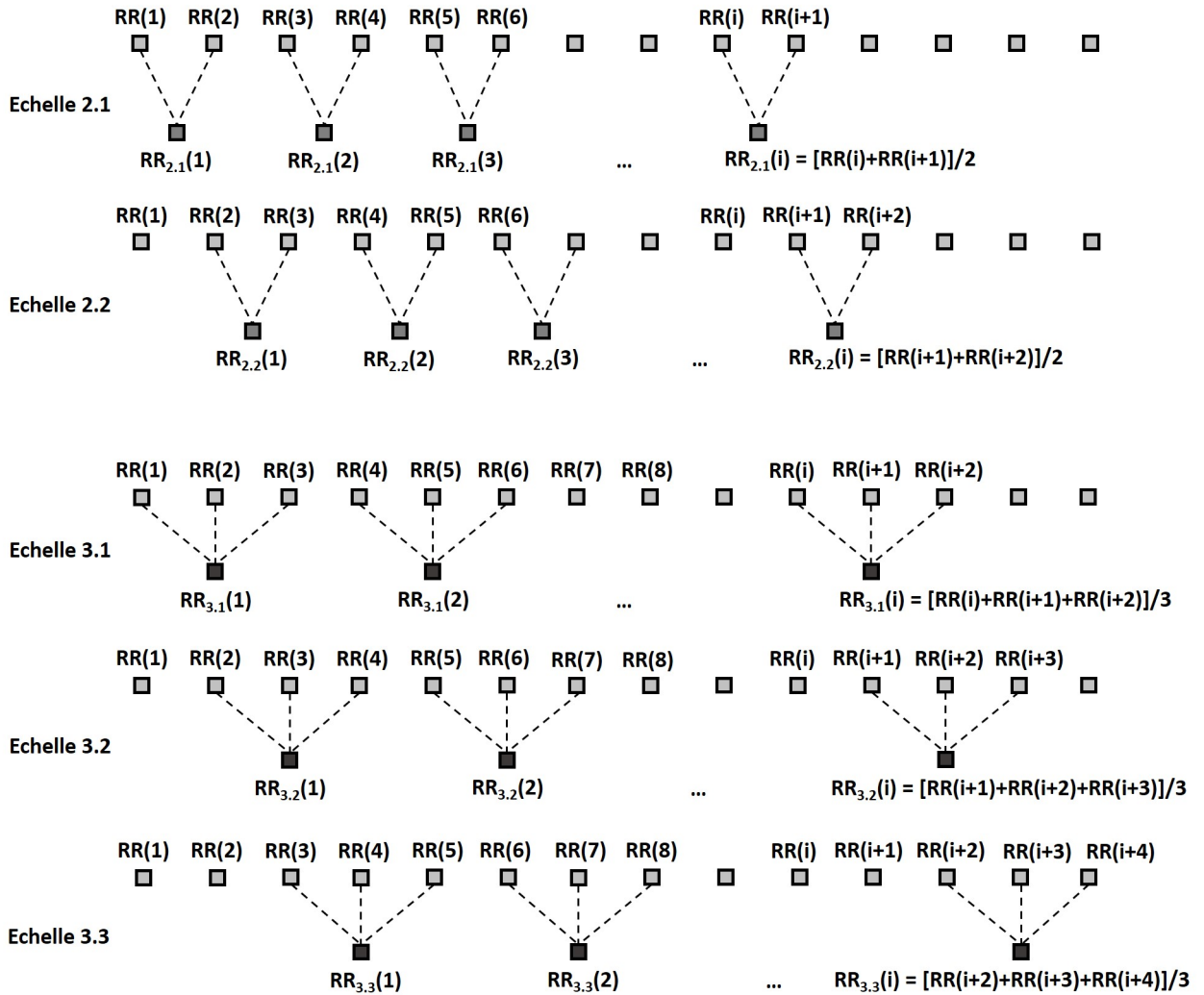


FIGURE 2.7 – Illustration de la procédure de calcul des échelles temporelles pour la méthode RCMSE (« refined composite multiscale entropy »). Inspirée de Wu et al., 2014.

Comme évoqué par Gow et al., le filtrage du signal original est une étape critique de prétraitement pour l'analyse de l'entropie multi-échelles (Gow et al., 2015). En effet, les tendances générales et les dérives de basses fréquences des signaux peuvent entraîner une diminution d'appariement des schémas de points consécutifs et donc une estimation biaisée de l'entropie. Afin d'éviter cela, la méthode EMD (« empirical mode decomposition », Huang et al., 1998) peut être utilisée (Gow et al., 2015). Cette méthode est particulièrement adaptée à la décomposition de signaux physiologiques non stationnaires, puisqu'aucune hypothèse *a priori* n'est faite sur la nature du signal et que la décomposition ne repose pas sur une base spécifique (par exemple sinusoïdale comme dans l'analyse de Fourier). La méthode EMD décompose le signal en différentes composantes appelées IMF (« intrinsic mode functions », Figure 2.8). La dernière IMF correspondant à la tendance du signal (dérive de basse fréquence), celle-ci peut être soustraite et l'analyse d'entropie peut alors être réalisée sur la somme des IMF restantes (Gow et al., 2015). Brièvement, la procédure EMD caractérise une IMF à partir d'une identification des minima et maxima locaux du signal, d'une déduction des enveloppes supérieure et inférieure par interpolation à partir de splines cubiques et d'une soustraction de l'enveloppe moyenne.

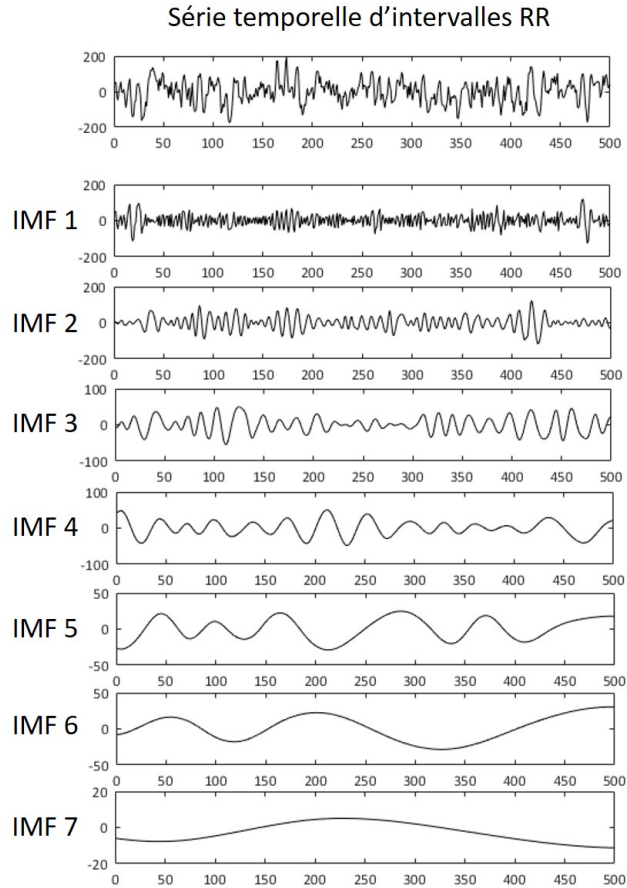


FIGURE 2.8 – Décomposition en IMF (« intrinsic mode functions ») d'une série temporelle d'intervalles RR à partir de la méthode EMD (« empirical mode decomposition »).

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous mettons l'accent sur les mesures d'entropie multi-échelles des signaux physiologiques, afin d'évaluer les niveaux de complexité. Néanmoins, il est important d'aborder dans la présente section les mesures de fractalité, également associées au concept de complexité.

La fractalité réfère au degré d'autosimilarité. Par exemple, ce principe est retrouvé dans le chou romanesco qui est constitué de parties géométriquement similaires à différentes échelles. Dans un signal physiologique, la fractalité est caractérisée à partir du degré d'autosimilarité statistique mis en évidence par l'observation du signal sur plusieurs échelle de temps. L'autosimilarité d'un signal est souvent quantifiée par la méthode DFA (« detrended fluctuation analysis », Peng et al., 1995) qui associe une échelle d'observation n à une mesure des fluctuations $F(n)$ observées à cette échelle. L'algorithme de DFA comporte plusieurs étapes. Premièrement, le signal $x(i)$ de taille N est intégré après lui avoir soustrait sa moyenne :

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - \bar{x}) \quad (2.10)$$

Le signal intégré $y(k)$ est ensuite divisé en trames non chevauchantes de taille n . On dispose donc de $\lfloor \frac{N}{n} \rfloor$ trames, où $\lfloor \cdot \rfloor$ définit la partie entière. Ainsi, si N n'est pas un multiple de n , les derniers échantillons du signal intégré ne sont pas pris en compte. Chaque trame est

alors approximée par une droite affine dont les paramètres, à savoir le coefficient directeur et l'ordonnée à l'origine, sont estimés au sens des moindres carrés, afin de représenter la tendance de chaque trame. Un nouveau signal, affine par morceaux, est alors construit ; son $k^{\text{ème}}$ échantillon est dénoté $y_n(k)$.

Enfin, les fluctuations du signal intégré $y(k)$ autour de la tendance y_n correspondent à $y(k) - y_n(k)$. Puis, la racine carré de la puissance de ces fluctuations est calculée comme suit :

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad (2.11)$$

Les deuxième et troisième étapes sont répétées sur une gamme de valeurs de n qui peuvent être théoriquement prises entre $n = 3$ à $n = N/2$.

Dans le cas d'un phénomène d'échelle, $F(n)$ croît avec n en loi de puissance telle que :

$$F(n) \sim n^\alpha \Rightarrow \log(F(n)) \sim \alpha \times \log(n) \quad (2.12)$$

La valeur de l'exposant d'échelle α peut être identifiée comme la pente d'une approximation linéaire de $\log(F(n))$ vs. $\log(n)$ par une fonction affine estimée au sens des moindres carrés.

Une valeur α comprise entre 0.75 et 1.25 traduit d'un signal aux caractéristiques fractales (Mandelbrot, 1975; Tatom, 1995). En effet, un bruit dont la densité spectrale est en $\frac{1}{f}$ possède une valeur de α proche de 1. La fractalité, soit la proximité au bruit $\frac{1}{f}$, est utilisée comme caractéristique de la complexité d'un signal. Ainsi, cette méthode peut permettre de distinguer des signaux cardiaques sains de signaux pathologiques (Figure 2.9).

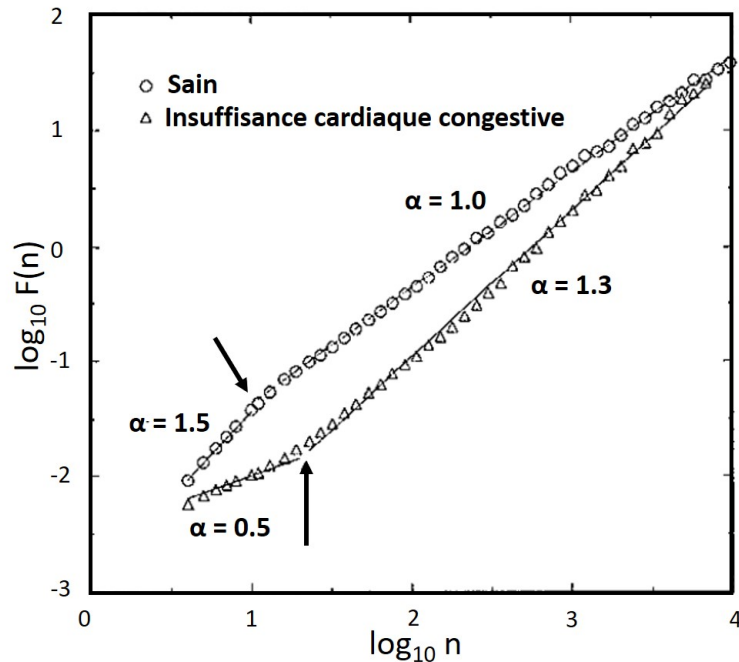


FIGURE 2.9 – Application de la méthode DFA (« detrended fluctuations analysis ») aux séries temporelles d'intervalles RR d'un individu sain et d'un individu souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les flèches représentent les modifications de pente. *Modifiée à partir de Peng et al., 1995.*

Bien que cet exposant d'échelle α puisse être un indice utile pour certains diagnostics, il présente l'inconvénient de nécessiter des échantillons de données très longs pour obtenir des résultats statistiques fiables. Lors de l'utilisation de séries temporelles de courte durée (de l'ordre de 10 minutes, soit environ 600 intervalles RR pour un individu au repos), $F(n)$ présente un biais donnant lieu à une modification de la pente α (Figure 2.9). Kantelhardt et al. ont proposé de compenser ce biais (Kantelhardt et al., 2001). Plus récemment, l'influence de n sur la fonction de fluctuation a été analysée (Berthelot et al., 2019a, 2019b, 2020). Dans Castiglioni et al. (2018), les auteurs reconnaissent que l'application de la méthode DFA sur des signaux courts simplifie probablement un phénomène plus complexe, puisque les caractéristiques fractales du cœur apparaissent être dépendantes de l'échelle d'observation, soit de la trame considérée. Des approches multi-échelles ont ainsi été proposées afin de quantifier à différentes échelles de temps cet indice de fractalité (Ivanov et al., 1999; Loiseau et al., 2012).

Les différents indices évoqués dans la présente section - issus des analyses temporelles, fréquentielles ou non-linéaire des séries temporelles d'intervalles RR - peuvent permettre de caractériser les signatures cardiaques moyennes d'individus testés dans différentes conditions expérimentales. Une seconde approche en traitement du signal consiste en une comparaison de ces séries temporelles, en mesurant la similarité entre leur densité de probabilité.

2.2 Comparaison de deux séries temporelles d'intervalles RR

Pour débiter cette section, considérons une variable aléatoire à valeur réelle. Il s'agit par exemple du temps que met un coureur pour parcourir 100 mètres. D'une expérience à l'autre, cette variable aléatoire prend des valeurs différentes. Afin de caractériser cette variable aléatoire, sa densité de probabilité est requise. Elle permet d'obtenir la probabilité que la variable aléatoire prenne des valeurs dans un intervalle donné, de déduire la fonction de répartition et de calculer la moyenne ou encore la variance.

Lorsqu'il s'agit de séries temporelles définies à partir des intervalles RR, on traite de vecteurs aléatoires. Selon la durée d'acquisition, la dimension du vecteur aléatoire peut être plus ou moins grande. Aussi, pour comparer deux vecteurs aléatoires, on préfère comparer des vecteurs de même taille. Ces derniers sont eux aussi caractérisés par des densités de probabilité. Un moyen de comparer deux vecteurs aléatoires consiste donc à comparer leur densité de probabilité.

Pour mesurer la similarité entre deux densités de probabilité de vecteurs aléatoires, la divergence de Kullback-Leibler est classiquement utilisée. Cependant, quelle dimension des vecteurs aléatoires choisir ? Est-ce que cette dernière a un impact sur les conclusions que l'on pourrait tirer ? Pour pallier ce problème, nous proposons d'éviter de faire ce choix. Dans un premier temps nous modéliserons les séries temporelles par des processus ARMA (« autoregressive moving average ») Gaussiens, puis nous calculerons l'incrément asymptotique

de la divergence de Kullback-Leibler, qui est aussi appelé taux de divergence en théorie de l'information. Pour ce faire, ces modèles et leurs propriétés statistiques seront tout d'abord présentés. Puis, la divergence de Kullback-Leibler sera introduite et son expression sera donnée dans le cas de deux processus aléatoires Gaussiens⁸. Une analyse de cette divergence sera ensuite menée dans le cas de deux processus ARMA Gaussiens. Enfin, une interprétation sera proposée; cette démarche permettra d'introduire la notion d'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler.

2.2.1 Modéliser un signal

L'extraction de signatures à partir d'un signal ne se limite pas aux analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires évoquées en section précédente. En effet, une autre démarche consiste à associer à chaque signal un modèle paramétrique et à estimer les paramètres de ce modèle. Le choix du modèle dépend alors des propriétés statistiques du signal. En préambule, un processus x_k est dit stationnaire au sens large s'il vérifie trois conditions : dans un premier temps, sa moyenne statistique $E(x_k)$ doit être la même au cours du temps, ce qui s'exprime mathématiquement comme suit :

$$E(x_k) = \int_{-\infty}^{+\infty} xp(x, k)dx = Cte \quad (2.13)$$

où $E(.)$ correspond à l'espérance mathématique, $p(x, k)$ est la densité de probabilité du processus à l'instant k et Cte désigne le terme « constante ». De plus, la fonction d'autocorrélation définie, dans le cas où le signal est réel, par :

$$r_{k_1, k_2} = E(x_{k_1}x_{k_2}) = r_\tau \quad (2.14)$$

ne dépend pas des instants auxquels on la calcule mais uniquement de l'écart $\tau = k_1 - k_2$. Enfin, r_0 doit être bornée. La décomposition de Wold (Najim, 2008) a mis en évidence que tout processus stationnaire au sens large pouvait s'exprimer comme la somme de deux composantes : l'une qui est déterministe et caractérisée par un spectre discret et l'autre, aléatoire, dont le spectre (d'amplitude ou de phase) est continu. Cette dernière est classiquement représentée dans le cas le plus général par un modèle à moyenne ajustée (MA) d'ordre infini. Un modèle autorégressif à moyenne ajustée (ARMA) peut être aussi envisagé. Dans la suite, supposons que le signal étudié ne comprend que la composante stochastique et qu'il est modélisé par un processus ARMA. Il vérifie donc :

$$x_k = - \sum_{i=1}^p a_i x_{k-i} + \sum_{j=0}^q b_j u_{k-j} \quad (2.15)$$

où u_k est appelé processus générateur; il s'agit d'un bruit blanc centré de variance σ_u^2 . De plus, p et q sont respectivement les ordres des parties autorégressive (AR) et MA. Enfin, $\{a_i\}_{i=1, \dots, p}$ désignent les paramètres AR alors que $\{b_j\}_{j=0, \dots, q}$ sont les paramètres MA. Il est

8. Un processus aléatoire Gaussien a une densité de probabilité qui suit une loi Gaussienne.

à noter que lorsque $a_i = 0$ pour $i = 1, \dots, p$, le processus ARMA se ramène à un processus MA d'ordre q . Si $b_j = 0$ pour $j = 1, \dots, p$, le processus ARMA se réduit à un processus AR d'ordre q .

Cette modélisation peut également s'interpréter telle que le filtrage linéaire du bruit blanc u_k , c'est-à-dire un traitement qui modifie le spectre de u_k en atténuant certaines composantes fréquentielles et en amplifiant d'autres. Ainsi, l'équation (2.15) peut être réécrite comme suit :

$$x_k = (h * u)_k = \sum_n h_n u_{k-n} \quad (2.16)$$

où $*$ désigne le produit de convolution et h_k est la réponse impulsionnelle du filtre, c'est-à-dire la séquence x_k qui est obtenue quand l'entrée u_k est une impulsion ($u_0 = 1$ et $u_k = 0$ sinon).

Pour caractériser le type de filtrage qui est effectué, la démarche classique est de déterminer la fonction de transfert du filtre $H(z) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} h_k z^{-k}$, qui correspond à la transformée en z de la réponse impulsionnelle h_k du filtre. Ainsi, partant de $X(z) = \sum_k x_k z^{-k}$ la transformée en z de x_k et de la relation (2.15), il vient en posant $a_0 = 1$ et après quelques développements et simplifications :

$$H(z) = \frac{X(z)}{U(z)} = \frac{\sum_{j=0}^q b_j z^{-j}}{\sum_{i=0}^p a_i z^{-i}} \quad (2.17)$$

où $U(z) = \sum_k u_k z^{-k}$ est la transformée en z de u_k .

On peut alors déduire $H(f)$, la transformée de Fourier de h_k , en posant $z = e^{j2\pi \frac{f}{f_{ech}}}$, où f_{ech} est la fréquence d'échantillonnage, puis représenter son module et son argument en fonction de la fréquence f . La représentation du module permet notamment de savoir si le filtre est passe-haut, passe-bas, etc.

Comme présenté en (2.17), la fonction de transfert est une fonction rationnelle faisant apparaître un numérateur et un dénominateur. Ces derniers peuvent s'écrire à partir des paramètres AR et MA, mais on peut aussi opter pour l'expression alternative suivante :

$$H(z) = \frac{\prod_{j=1}^q (1 - z_j z^{-1})}{\prod_{i=1}^p (1 - p_i z^{-1})} \quad (2.18)$$

où $\{z_j\}_{j=1, \dots, q}$ sont les « zéros », c'est-à-dire les valeurs de z qui annulent le numérateur de $H(z)$ et $\{p_i\}_{i=1, \dots, p}$ sont les pôles, c'est-à-dire les valeurs de z qui annulent le dénominateur de $H(z)$. Utiliser cette seconde représentation a de nombreux intérêts :

- Quand u_k et x_k sont bornés en amplitude⁹, cela revient à dire que le filtre de fonction de transfert $H(z)$ est stable au sens entrée bornée - sortie bornée. Ce critère est aussi vérifié si les pôles $\{p_i\}_{i=1, \dots, p}$ sont de modules strictement inférieurs à 1.
- Les pôles et les zéros ont une influence sur la réponse en fréquence du filtre, c'est-à-dire $|H(f)|$. Plus les modules des pôles sont proches de 1, plus la réponse en fréquence du filtre présente des résonances aux fréquences définissant les arguments des pôles. Par exemple, si $p_1 = 0,99e^{j\pi/4}$, une résonance a de grandes chances d'apparaître à

9. Un signal x_k est borné en amplitude lorsque $|x_k| < +\infty \forall k$.

la fréquence $f = \frac{\pi}{4} \times \frac{f_{ech}}{2\pi} = \frac{f_{ech}}{8}$. Plus les modules des zéros sont proches de 1, plus la réponse en fréquence du filtre présente des réjections aux fréquences associées aux arguments des zéros. Si le module du zéro vaut 1, la réjection est totale. Ainsi, si $z_1 = e^{j\pi/3}$, la fréquence $f = \frac{\pi}{3} \times \frac{f_{ech}}{2\pi} = \frac{f_{ech}}{6}$ est totalement rejetée. Le signal filtré ne comprendra pas de composantes fréquentielles à cette fréquence.

- Comme un pôle peut induire une résonance dans le spectre, d'autant plus manifeste que le module du pôle est proche de 1, on optera pour un modèle AR si le spectre des données ne fait apparaître que des résonances. Le nombre de résonances est lié à la valeur de p . Quant à q , il est relié au nombre de réjections. Ainsi, quand le spectre des données fait apparaître des fréquences où le spectre s'atténue fortement à certaines fréquences, on opte pour une modélisation MA. Quand réjections et résonances sont simultanément présentes, on opte pour un modèle ARMA.

Ainsi, sans faire de calculs mathématiques trop avancés, la recherche des pôles et des zéros permet de déduire des propriétés sur le filtre.

D'un point de vue spectral, la densité spectrale de puissance du processus x_k , qui est la transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation r_τ introduite dans (2.14), satisfait :

$$S_{xx}(f) = \sigma_u^2 |H(z)|_{z=\exp(j2\pi\frac{f}{f_{ech}})}^2 \quad (2.19)$$

Cette grandeur caractérise la manière dont la puissance se répartit dans le domaine fréquentiel quand on traite d'un signal aléatoire.

Une dernière caractéristique importante des processus ARMA concerne la fonction d'autocorrélation. Quand les paramètres AR et la variance du processus générateur u_k sont constants, le processus x_k est stationnaire au sens large. De plus, sa fonction d'autocorrélation, r_τ , décroît géométriquement jusqu'à zéro. $\sum_\tau r_\tau$ est alors absolument sommable. On dit que le processus ARMA est à mémoire courte.

Dans diverses applications telles que l'économie, la dépendance au passé lointain peut être importante. Cela se traduit au niveau de la fonction d'autocorrélation par une décroissance vers zéro à un rythme plus lent que celui d'une décroissance géométrique. On parle alors de processus à mémoire longue pour lesquels la quantité $\sum_\tau r_\tau$ n'est plus finie. Cette famille comprend les processus MA à intégration fractionnaire AR (ARFIMA, Palma, 2006). Définissons le processus ARFIMA à partir des transformations z du processus lui-même et du processus générateur :

$$X(z) = \frac{\prod_{l=1}^q (1 - z_l z^{-1})}{\prod_{l=1}^p (1 - p_l z^{-1})(1 - z^{-1})^d} U(z) = H(z)U(z) \quad (2.20)$$

où $\{p_l\}_{l=1,\dots,p}$ sont les pôles non-unitaires et $\{z_l\}_{l=1,\dots,q}$ sont les zéros. De plus, l'ordre de différenciation d joue un rôle sur la structure de corrélation pour des retards élevés. Quand $d = 0$, on retrouve les processus ARMA. Quand $(p, q) = (0, 0)$ et $d \neq 0$, le processus ARFIMA se réduit à un bruit blanc fractionnellement intégré $FI(d)$. Quand $d > \frac{1}{2}$, le processus est non stationnaire et a une variance infinie. Si $0 < d < \frac{1}{2}$, il présente une mémoire longue ou

une persistance, alors qu'il a une mémoire intermédiaire, ou il est dit anti-persistant quand $-\frac{1}{2} < d < 0$.

D'un point de vue spectral, la densité spectrale de puissance $S_{xx}(f)$ vérifie toujours :

$$S_{xx}(f) = \sigma_u^2 |H(z)|_{z=\exp(j2\pi \frac{f}{f_{ech}})}^2 \quad (2.21)$$

Pour terminer cette section, nous proposons d'introduire certaines notions comme le filtre inverse qui seront utiles pour obtenir l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler. Deux cas sont à envisager :

- Quand tous les zéros sont de module strictement inférieur à 1, $H(z)$ est dit à minimum de phase¹⁰. Par voie de conséquence, le filtre inverse dont la fonction de transfert est $H^{-1}(z)$ est stable. En effet, les pôles du filtre inverse correspondent aux zéros de $H(z)$. Comme ils sont de module strictement inférieur à 1, le filtre inverse est stable.
- Quand un zéro de $H(z)$ a son module plus grand que 1, le filtre inverse n'est plus stable au sens entrée bornée - sortie bornée, puisqu'il a un pôle qui est nécessairement de module plus grand que 1. Dans ce cas, nous proposons de définir le filtre inverse comme le filtre inverse associé au processus ARMA dont la fonction de transfert serait à minimum de phase. Pour cela, nous proposons d'introduire la transformation suivante :

$$H_{z_l}(z) = (1 - z_l z^{-1}) = |z_l| H_{bla, z_l}(z) \left(1 - \frac{1}{z_l^*} z^{-1}\right) \quad (2.22)$$

où z_l^* désigne le conjugué de z_l , $H_{bla, z_l}(z) = \frac{1}{|z_l|} \frac{1 - z_l z^{-1}}{1 - \frac{1}{z_l^*} z^{-1}}$ est un produit Blaschke, représentatif des fonctions de transfert de filtre passe-tout (Colwell, 1985).

L'équation (2.22) revient à dire que les filtres de fonction de transfert $H_{z_l}(z)$ et $\left(1 - \frac{1}{z_l^*} z^{-1}\right)$ ont la même réponse en fréquence à un facteur multiplicatif égal à $|z_l|$. En d'autres mots, le processus MA défini par un processus générateur de variance 1 et les paramètres MA $(1, -z_l)$ et le processus MA défini par un processus générateur de variance $K_l = |z_l|^2$ et par paramètres MA $(1, -\frac{1}{z_l^*})$ ont la même densité spectrale de puissance et par voie de conséquence, en prenant la transformée de Fourier inverse, la même fonction d'autocorrélation.

Au regard de la discussion menée ci-dessus, le filtre inverse associé au processus ARMA dont la fonction de transfert serait à minimum de phase est donc défini comme suit :

$$H^{-1}(z) = \frac{1}{\sigma_u} \prod_{l=1}^p (1 - p_l z^{-1}) (1 - z^{-1})^d \prod_{l=1}^q H_{z_l}^{-1}(z) \quad (2.23)$$

10. Soit un signal sinusoïdal à la fréquence f_0 filtré à l'aide d'un filtre linéaire de fonction de transfert $H(z)$ tel que $H(f) = H(z)|_{z=\exp(j2\pi \frac{f}{f_{ech}})} = |H(f)| \exp(j\phi(f))$. Le signal filtré correspond alors au signal d'entrée multiplié par le gain du filtre $|H(f_0)|$ et déphasé de $\phi(f)$ ou encore retardé de $-\frac{\phi(f)}{2\pi f_0}$. Quand le signal d'entrée comprend différentes composantes fréquentielles, toutes sont affectées d'un retard différent. Si ce retard est le même, on parle de retard de groupe constant. Cette condition est respectée pour des filtres à phase linéaire. On peut sinon chercher à minimiser le temps de propagation de groupe sur l'ensemble des fréquences. Dans ce cas, on parle de filtre à minimum de phase.

avec

$$H_{z_l}^{-1}(z) = \begin{cases} \frac{1}{1-z_l z^{-1}} & \text{si } |z_l| < 1 \\ \frac{1}{|z_l|} \frac{1}{1-\frac{1}{z_l^*} z^{-1}} & \text{si } |z_l| > 1 \end{cases} \quad (2.24)$$

Dans la pratique, les processus ne sont pas nécessairement à moyenne nulle et peuvent correspondre à la somme d'une constante et à un processus ARFIMA de moyenne nulle. Nous allons donc comparer des processus aléatoires Gaussiens de moyenne non nulle en utilisant la divergence de Kullback-Leibler.

2.2.2 Divergence de Kullback-Leibler entre deux processus ARMA ou ARFIMA

Dans cette partie, T correspond à la matrice ou au vecteur transposé. De plus, $x_{k,i}$ désigne la $k^{\text{ème}}$ valeur de la $i^{\text{ème}}$ série temporelle d'intervalles RR modélisée par un processus ARMA ou ARFIMA supposé stationnaire au sens large sur la durée d'analyse. Le vecteur colonne stockant les k premières valeurs du $i^{\text{ème}}$ processus est alors défini comme suit :

$$X_{k,i} = [x_{1,i} \dots x_{k,i}]^T = \begin{bmatrix} x_{1,i} \\ \vdots \\ x_{k,i} \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

C'est un vecteur colonne aléatoire de taille k à valeur réelle de moyenne $\mu_{k,i} = E[X_{k,i}]$ et de matrice de covariance $Q_{k,i} = E[(X_{k,i} - \mu_{k,i})(X_{k,i} - \mu_{k,i})^T]$.

Quand les processus ARMA ou ARFIMA sont supposés stationnaires au sens large, comme la moyenne de $x_{k,i}$ est une constante égale à μ_i , les vecteurs moyennes $\mu_{k,i}$ stockent k fois la valeur moyenne du processus aléatoire comme suit :

$$\mu_{k,i} = \mu_i [1 \dots 1]^T \quad (2.26)$$

De plus, du fait de la stationnarité sens large, la fonction d'autocorrélation $r_{\tau,i}$ et la fonction d'autocovariance $c_{\tau,i} = r_{\tau,i} - \mu_i^2$ ne dépendent que de l'écart τ . Dès lors, la matrice de covariance $Q_{k,i}$ admet une structure Toeplitz ; cela revient à dire que les éléments situés sur une même diagonale sont égaux. En particulier, ils correspondent à la fonction de covariance du processus aléatoire analysé évaluée pour un certain écart. On a donc :

$$Q_{k,i} = \begin{bmatrix} c_{0,i} & c_{-1,i} & \dots & c_{2-k,i} & c_{1-k,i} \\ c_{1,i} & c_{0,i} & c_{-1,i} & \dots & c_{2-k,i} \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ c_{k-2,i} & \dots & c_{1,i} & c_{0,i} & c_{-1,i} \\ c_{k-1,i} & \dots & \dots & c_{1,i} & c_{0,i} \end{bmatrix} \quad (2.27)$$

Sous hypothèse Gaussienne, la densité de probabilité du vecteur aléatoire $X_{k,i}$ est définie par :

$$p_i(X_{k,i}) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi})^k |Q_{k,i}|^{1/2}} \times \exp\left(-\frac{1}{2}[X_{k,i} - \mu_{k,i}]^T Q_{k,i}^{-1} [X_{k,i} - \mu_{k,i}]\right) \quad (2.28)$$

avec $|Q_{k,i}|$ le déterminant de la matrice de covariance.

Pour étudier la dissimilarité entre deux densités de probabilité (Kullback & Leibler, 1951), la divergence de Kullback-Leibler est donnée par :

$$KL_k^{(1,2)} = \int_{x_{1:k}} p_1(x_{1:k}) \ln\left(\frac{p_1(x_{1:k})}{p_2(x_{1:k})}\right) dx_{1:k} \quad (2.29)$$

où \ln désigne le logarithme népérien.

Notons Tr la trace de la matrice considérée, c'est-à-dire la somme des termes de la diagonale principale de la matrice. En substituant la densité de probabilité par son expression (2.28), nous pouvons montrer que la divergence de Kullback-Leibler satisfait, après développement et simplification :

$$KL_k^{(1,2)} = \frac{1}{2} \left[\text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - k - \ln \frac{|Q_{k,1}|}{|Q_{k,2}|} + \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} (\mu_{k,2} - \mu_{k,1})(\mu_{k,2} - \mu_{k,1})^T) \right] \quad (2.30)$$

Ainsi, d'après (2.30), dans le cadre Gaussien et si les processus aléatoires sont supposés stationnaires au sens large, la divergence de Kullback-Leibler ne dépend que des moyennes et des fonctions de covariance des deux processus aléatoires, ou de manière équivalente des fonctions d'autocorrélation des deux processus aléatoires. Au regard de ce que nous avons précisé dans la section précédente dans la partie relative aux filtres inverses, cela revient à dire que comparer deux processus aléatoires de type ARMA ou ARFIMA associés à des fonctions de transfert données revient à comparer les processus aléatoires associés aux fonctions de transfert à minimum de phase. Ce point est important car il permet de justifier l'expression de filtre inverse que nous avons introduite dans la section précédente.

Dans la pratique, plusieurs problèmes peuvent se poser avec l'utilisation de la divergence de Kullback-Leibler. Nous pouvons notamment nous demander quelle valeur de k doit être choisie. En d'autres termes, combien d'échantillons doit-on considérer pour comparer les processus ? Est-ce que le degré de similarité évolue en fonction de ce nombre ? Pour pallier ce problème, nous allons étudier l'expression de $KL_k^{(1,2)}$, lorsque k augmente. Nous allons montrer que l'incrément de Kullback-Leibler, c'est-à-dire $\Delta KL_k^{(1,2)} = KL_{k+1}^{(1,2)} - KL_k^{(1,2)}$, tend vers une constante à l'exception de cas particuliers que nous allons préciser. De ce fait, l'utilisation de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler présente un intérêt pour comparer la similarité entre deux processus aléatoires.

2.2.3 Incrément asymptotique de Kullback-Leibler entre deux processus ARMA ou ARFIMA

En considérant (2.30) et en introduisant la différence entre les moyennes des processus $\Delta\mu_k = \mu_{k,2} - \mu_{k,1}$, il vient :

$$\begin{aligned} \Delta KL_k^{(1,2)} &= \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} Q_{k+1,1}) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - 1 \right) \\ &+ \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} \Delta\mu_{k+1} \Delta\mu_{k+1}^T) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} \Delta\mu_k \Delta\mu_k^T) \right) - \frac{1}{2} \ln \left(\frac{|Q_{k+1,1}|}{|Q_{k,1}|} \frac{|Q_{k,2}|}{|Q_{k+1,2}|} \right) \end{aligned} \quad (2.31)$$

L'expression (2.31) consiste en trois termes que nous allons analyser dans la suite de cette section. Pour ce faire, exprimons les matrices de covariance en utilisant leurs valeurs propres et les vecteurs propres correspondants, avec $i = 1, 2$:

$$Q_{k,i} = E[(X_{k,i} - E[X_{k,i}])(X_{k,i} - E[X_{k,i}])^T] = P_{k,i} D_{k,i} P_{k,i}^T \quad (2.32)$$

où $P_{k,i}$ désigne la matrice unitaire stockant les k vecteurs propres de $Q_{k,i}$ et $D_{k,i}$ est la matrice diagonale définie avec les k valeurs propres réelles positives non nulles.

Pré-multiplier $X_{k,1} - E[X_{k,1}]$ par $D_{k,1}^{-1/2} P_{k,1}^T$ consiste à blanchir ce vecteur aléatoire et à faire que sa puissance devienne unitaire. En effet, la matrice de corrélation du vecteur $D_{k,1}^{-1/2} P_{k,1}^T (X_{k,1} - E[X_{k,1}])$ est la matrice identité. Comme le processus est supposé être stationnaire au sens large quand k tend vers l'infini, cela revient à filtrer tous les échantillons stockés dans le vecteur centré $X_{k,1} - E[X_{k,1}]$ par le filtre inverse défini par la fonction de transfert $H_1^{-1}(z)$. De manière similaire, pré-multiplier $X_{k,1} - E[X_{k,1}]$ par $D_{k,2}^{-1/2} P_{k,2}^T$ revient à filtrer le vecteur centré $X_{k,1} - E[X_{k,1}]$ par le filtre inverse $H_2^{-1}(z)$. De ce fait, la limite du premier terme dans (2.31) peut être exprimée en fonction de la puissance $P^{(1,2)}$ du 1^{er} processus centré filtré par $H_2^{-1}(z)$ comme suit :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} Q_{k+1,1}) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - 1 \right) = \frac{1}{2} (P^{(1,2)} - 1) \quad (2.33)$$

Pour le second terme dans (2.31), puisque le processus est stationnaire au sens large, leurs moyennes sont constantes et les vecteurs $\mu_{k,1}$ et $\mu_{k,2}$ stockent k fois la même valeur μ_1 et μ_2 respectivement. Par conséquent, nous avons :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} \Delta\mu_{k+1} \Delta\mu_{k+1}^T) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} \Delta\mu_k \Delta\mu_k^T) \right) = \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{2} |H_2^{-1}(z)|_{z=1}^2 \quad (2.34)$$

Considérons à présent le troisième terme dans (2.31). Compte tenu du lien entre les matrices de covariance et les matrices de covariance normalisées *i.e.* $C_{k+1,i} = \frac{1}{c_{0,i}} Q_{k+1,i}$ pour $i = 1, 2$, nous obtenons :

$$\frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|} = \frac{c_{0,1}}{c_{0,2}} \frac{|C_{k+1,1}|}{|C_{k,1}|} \frac{|C_{k,2}|}{|C_{k+1,2}|} \quad (2.35)$$

Cependant, le déterminant des matrices de covariance normalisées peut être exprimé à partir des coefficients de corrélation partielle ¹¹ $\phi_{\tau,i}$ avec $i = 1, 2$, comme suit :

$$|C_{k+1,i}| = |C_{k,i}| \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) \quad (2.36)$$

Selon les processus aléatoires étudiés, certains coefficients de corrélation partielle peuvent être égaux à 0 ou non. En effet, pour un processus AR d'ordre p , les coefficients de corrélation partielle valent 0 pour $\tau > p$. Lorsqu'il s'agit de processus MA, les coefficients de corrélation partielle sont tous non nuls puisque les processus MA peuvent être vus comme des processus AR d'ordre ∞ . Ils tendent cependant vers 0 quand le décalage τ tend vers l'infini. Ainsi pour un processus MA(1), il peut être montré que $\phi_{\tau,i}$ peut être exprimé à partir du paramètre MA $b_{1,i}$:

$$\phi_{\tau,i} = \frac{(-1)^{\tau+1} b_{1,i}^{\tau}}{1 + b_{1,i}^2 + b_{1,i}^4 + \dots + b_{1,i}^{2\tau}} \quad (2.37)$$

Pour un processus partiellement intégré, les coefficients de corrélation partielle dépendent de l'ordre de différenciation d_i et sont égaux à $\frac{d_i}{\tau - d_i}$ (Palma, 2006). Plus généralement pour un processus ARFIMA stationnaire au sens large avec $0 < d_i < \frac{1}{2}$, ils valent approximativement $\frac{d_i}{\tau}$ quand τ tend vers l'infini (Inoue, 2002). Par conséquent, quel que soit le type de processus, la limite du rapport entre les déterminants des matrices de covariance tend vers une constante notée L_i :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{|C_{k+1,i}|}{|C_{k,i}|} = \lim_{k \rightarrow +\infty} \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) = L_i = Cte \quad (2.38)$$

Comme les carrés des coefficients de réflexion et les coefficients de corrélation partielle sont nécessairement égaux, nous pouvons utiliser la façon dont la variance du processus générateur est mise à jour avec l'algorithme de Durbin-Levinson (Najim, 2008) pour exprimer la constante L_i à partir de la variance du processus générateur du processus i . Nous avons donc :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} c_{0,i} \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) = L_i c_{0,i} = \sigma_{u,i}^2 \prod_{l=1}^{q_i} K_{l,i} \quad (2.39)$$

avec $K_{l,i} = 1$ quand le zéro $z_{l,i}$ du processus i est à l'intérieur du cercle unité dans le plan complexe et $K_{l,i} = |z_{l,i}|^2$ quand le zéro à l'extérieur. La différence entre les deux cas est due à (2.22).

Par conséquent, il existe nécessairement une limite finie pour le rapport $\frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|}$ quand k augmente. En utilisant (2.35), (2.38) et (2.39), nous avons :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|} = \frac{\sigma_{u,1}^2 \prod_{l=1}^{q_1} K_{l,1}}{\sigma_{u,2}^2 \prod_{l=1}^{q_2} K_{l,2}} \quad (2.40)$$

11. Après avoir exprimé le $i^{\text{ème}}$ processus aux instants k et $k - \tau$ comme une combinaison linéaire des τ valeurs $x_{k-1,i}, \dots, x_{k-\tau+1,i}$ à une erreur près, les coefficients de corrélation partielle $\phi_{\tau,i}$ sont définis comme les coefficients de corrélation entre les erreurs. Par construction, ces coefficients ont un module nécessairement dans l'intervalle $[0, 1]$. Au signe près, ils correspondent aux coefficients de réflexion. Concernant ces notions, le lecteur peut se référer à Najim (2008) pour plus de détails.

Considérant (2.33), (2.34), (2.35) et (2.40), l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler satisfait :

$$\begin{aligned} \Delta KL^{(1,2)} &= \lim_{k \rightarrow +\infty} \Delta KL_k^{(1,2)} = \frac{1}{2}(P^{(1,2)} - 1) \\ &+ \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{2} |H_2^{-1}(z)|_{z=1}^2 - \frac{1}{2} \ln \frac{\sigma_{u,1}^2 \prod_{l=1}^{q_1} K_{l,1}}{\sigma_{u,2}^2 \prod_{l=1}^{q_2} K_{l,2}} \end{aligned} \quad (2.41)$$

Pour les processus à mémoire courte comme les processus ARMA, la seule raison pour laquelle cet incrément asymptotique ne peut pas être fini est le fait que la fonction de transfert associée au deuxième processus a un zéro sur un cercle unité dans le plan z , qui n'est pas partagé avec la fonction de transfert associée au premier processus. Pour les processus à intégration fractionnaire et ARFIMA, il peut y avoir d'autres raisons : si le module de la différence entre deux ordres de différenciation est supérieur à $\frac{1}{2}$, le processus qui est obtenu après filtrage inverse a une puissance infinie.

2.2.4 Illustration à partir de données synthétiques

Comparons deux processus MA dont les ordres sont respectivement égaux à 4 et 6. Les zéros sont définis sur 2, $-1/3$ et $0.9e^{\pm j\pi/3}$ pour le premier et 2, $-1/5$, $0.5e^{\pm j\pi/4}$ et $3e^{\pm j\pi/5}$ pour le second. La variance vaut 1.

L'incrément asymptotique de Kullback-Leibler est estimé en utilisant une réalisation de chaque processus comprenant $N = 10000$ échantillons comme suit : les matrices de covariance et les moyennes sont estimées en utilisant un estimateur de maximum de vraisemblance pour différentes tailles k dans un intervalle k_{min} et k_{max} définis par l'opérateur. Ensuite, les incréments sont calculés. En raison de la convergence vers (2.41), les différences entre deux incréments consécutifs tendent vers zéro. Par conséquent, une fois que ces différences sont inférieures à un seuil prédéfini, les incréments de Kullback-Leibler sont moyennés pour obtenir une estimation de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler. La Figure 2.10 confirme que l'incrément Kullback-Leibler converge vers la limite définie dans (2.41).

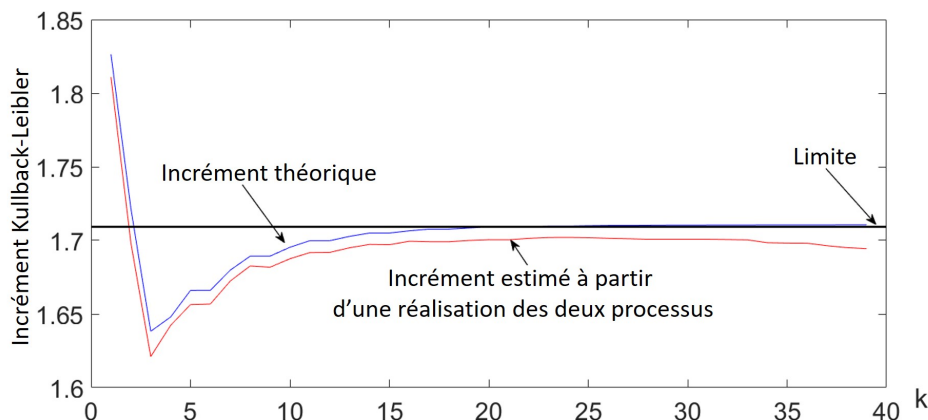


FIGURE 2.10 – Illustration confirmant l'analyse théorique de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler.

Les résultats de l'étude théorique que nous avons menée sur le comportement de l'incrément de la divergence de Kullback-Leibler quand le nombre d'échantillons des processus aléatoires augmente, sont confirmés par des simulations sur des données synthétiques. Un exemple a été fourni dans cette thèse par souci de concision.

Cette étude permet de tirer les conclusions suivantes :

- Après un régime transitoire, l'incrément de la divergence de Kullback-Leibler tend à se stabiliser et converger vers une valeur. Cet incrément asymptotique, que l'on appelle aussi taux de divergence, peut constituer un moyen de comparer deux processus aléatoires stationnaires au sens large.
- Le régime transitoire que l'on observe met en évidence le fait que comparer des processus aléatoires stationnaires au sens large sur un nombre réduit d'échantillons n'est pas nécessairement pertinent.
- Plus l'incrément asymptotique est grand, plus la dissimilarité est forte.

Estimer l'incrément asymptotique sur des données réelles dans le cadre de nos études pourrait s'avérer pertinent.

Bilan

Diverses méthodes peuvent être employées afin d'analyser les informations contenues dans une série temporelle d'intervalles RR. Des méthodes issues d'analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires ont été définies dans la littérature. Ces méthodes permettent d'extraire des signatures caractéristiques des régulations centrales et autonomes d'un individu au repos comme lors de différentes conditions environnementales. Parmi ces signatures, la complexité des dynamiques cardiaques évaluée à partir de l'entropie multi-échelles sera particulièrement exploitée dans le cadre de cette thèse, dans l'objectif d'expliquer les possibles adaptations et régulations centrales lorsque l'individu est confronté à des situations de stress.

Une comparaison des séries temporelles deux à deux peut également permettre d'évaluer l'impact de différentes conditions sur les régulations cardiaques d'un individu. En se fondant sur des méthodes de modélisation *a priori* de signaux et sur la comparaison de leur densité de probabilité à partir de la divergence de Kullback-Leibler, nous proposons d'utiliser une estimation de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler comme moyen de comparaison. L'objectif est d'exploiter le potentiel de cette méthode afin d'évaluer les effets de diverses situations telles que des tâches stressantes sur les dynamiques cardiaques.

3

Stress, des régulations centrales aux régulations cardiaques

3.1 Concept de stress

De nos jours, le stress est un sujet très populaire qui englobe de nombreux domaines et de nombreuses définitions. En effet, le terme stress est employé couramment, aussi bien pour définir des situations que pour définir les conséquences émotionnelles ou physiologiques associées.

En étudiant les réactions de l'organisme face à des situations mettant en danger l'homéostasie, Cannon et Selye ont permis d'amorcer la compréhension des effets du stress. En confrontant des modèles animaux à des situations menaçantes, Cannon (1932) a identifié deux réactions comportementales, le combat ou la fuite (« fight or flight »). Par la suite, Selye a été le premier à apporter une définition du stress, à savoir une réponse non spécifique de l'organisme face à une condition exerçant une pression sur ce dernier (Selye, 1956). Cet auteur a observé les réactions physiologiques face à diverses agressions telles que le froid extrême, le jeûne, les brûlures ou bien les blessures opératoires. De façon invariable, il observait des réponses physiologiques similaires chez les patients : une hypertrophie des glandes surrénales, des ulcères gastriques ou encore une atrophie du thymus. Pour Selye, ces réactions physiologiques représentaient concrètement la réponse de stress. Cette réponse, qu'il appela syndrome général d'adaptation, comprend trois phases : une phase d'alarme durant laquelle les ressources de l'organisme sont engagées, une phase de résistance durant laquelle l'organisme s'adapte et fait face et une phase d'épuisement potentielle pour laquelle les ressources de l'organisme sont épuisées par la prolongation de la phase de résistance et par la persistance de l'agression. Cette approche initiale reposait sur une conception purement physiologique du stress, se fondant sur un schéma classique stimulus-réponse.

Plus tard, le caractère non spécifique de la réponse de stress a été remis en question, laissant alors émerger des approches interactionnelles (Kagan & Levi, 1974) puis transactionnelles (Lazarus & Folkman, 1984), prenant en compte l'interaction entre une personne et une situation et intégrant par voie de conséquence les composantes individuelles et sociales. En effet, les facteurs de stress étudiés par Selye étaient de nature physique. Pourtant, nombre de facteurs de stress rencontrés dans la vie quotidienne sont de nature psychologique et sont induits par l'interprétation que nous faisons de certains événements. D'ailleurs, les travaux de Mason (1968) avaient démontré qu'au même titre que le stress physique, le stress psychologique pouvait déclencher des réponses physiologiques.

Le stress de nature psychologique est soumis à une certaine subjectivité; une même situation de stress peut ne pas avoir les mêmes conséquences d'un individu à l'autre. Pour autant, deux types de facteurs de stress peuvent être distingués, les facteurs de stress absolus et les facteurs de stress relatifs (McEwen & Wingfield, 2003; Lupien et al., 2015). Les facteurs de stress absolus sont des événements ou situations qui conduisent nécessairement à une réponse de stress chez la majorité (sinon la totalité) des individus lorsqu'ils y sont confrontés. Des exemples de ces événements sont les tremblements de terre ou le fait d'être témoin d'un accident. Dans nos sociétés modernes, ces facteurs de stress absolus sont rares. Néanmoins, ils sont ceux qui provoquent les réponses de stress les plus importantes. Les facteurs de stress relatifs sont, quant à eux, des événements ou situations qui ne déclenchent des réponses de stress que chez une certaine proportion d'individus, et ces réponses peuvent être plus ou moins importantes en fonction de l'individu. Des exemples de facteurs de stress relatifs peuvent être la prise de parole en public ou bien un rendez-vous chez le dentiste.

Actuellement, les modèles de stress reposent sur les conceptions transactionnelles qui permettent d'étudier la relation entre un individu et son environnement et ainsi de sortir d'une approche purement linéaire du stress en termes de stimulus-réponse. Dans ces conceptions, le stress n'est pas lié à un événement particulier mais à un déséquilibre perçu par l'individu entre les exigences de l'environnement et de la situation, et ses propres capacités d'action et de contrôle.

3.2 Approche transactionnelle du stress

Progressivement, le stress a été envisagé comme un processus multifactoriel et un consensus est apparu autour de la définition donnée par Lazarus & Folkman (1984), selon laquelle le stress correspond à « une transaction entre la personne et l'environnement, dans laquelle la situation est évaluée par l'individu comme débordant ses ressources et pouvant mettre en danger son bien-être ».

Selon le modèle de Lazarus & Folkman (1984), cette transaction entre un individu et son environnement est primordiale et elle repose sur trois phases (Figure 3.1). Dans un premier temps, l'individu perçoit la situation et l'évalue comme pouvant être une menace, un défi ou encore un bénéfice. Il évalue également les possibilités de réponse au regard des demandes de l'environnement et de ses propres ressources. Des processus d'ajustement vont ensuite être mis en place par cet individu pour faire face à la situation; il s'agit des stratégies de coping (Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus, 1993). Ces deux phases ne se succèdent pas de manière linéaire mais s'inscrivent plutôt dans un processus dynamique, influencé par des feedbacks liés à l'efficacité des stratégies de coping mises en œuvre, ainsi que par la troisième phase concernant les issues somatiques et psychologiques engendrées (Figure 3.1). De plus, la capacité d'un individu à percevoir et à évaluer son environnement est modulée par deux types de facteurs, les facteurs dispositionnels et les facteurs environnementaux. Nous allons les présenter en détail dans la suite.

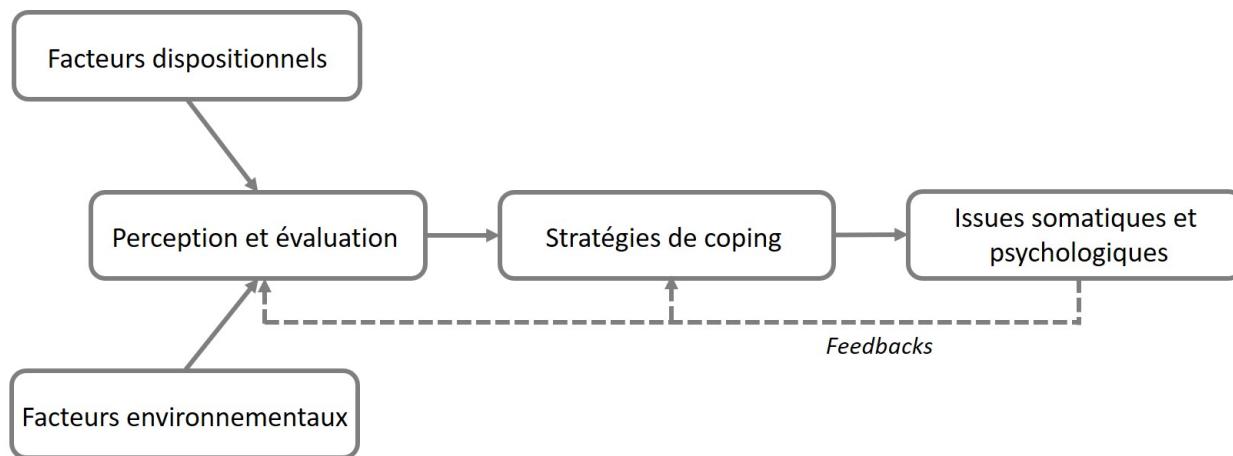


FIGURE 3.1 – Modèle transactionnel du stress de Lazarus & Folkman, 1984.

3.2.1 Facteurs dispositionnels

Les facteurs dispositionnels correspondent aux caractéristiques inhérentes à chaque individu et permettent ainsi de comprendre pourquoi une même situation engendre des perceptions, des interprétations et des réponses différentes d'un individu à l'autre (Lazarus & Folkman, 1984; Rivolier, 1989).

Des variations inter-individuelles dans les réponses face à des facteurs de stress psychologiques ont fréquemment été décrites (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Kirschbaum, Klauer, et al., 1995; Kirschbaum, Prüssner, et al., 1995; Hellhammer et al., 1997; Roy et al., 1998; Kudielka, Buske-Kirschbaum, et al., 2004; Kudielka, Schommer, et al., 2004). Ces variations sont imputables à un large éventail de caractéristiques dispositionnelles, telles que la personnalité (Pruessner et al., 1997; Chida & Hamer, 2008; Kudielka et al., 2009; Carver & Connor-Smith, 2010; Bibbey et al., 2013; Soliemanifar et al., 2018), le niveau de stress général (Chida & Hamer, 2008), les humeurs (van Eck et al., 1996), les expériences de vie (Luecken & Lemery, 2004; Lupien et al., 2015), les styles d'attachement (Powers et al., 2006; Quirin et al., 2008), l'héritabilité (Ouellet-Morin et al., 2008; Kudielka et al., 2009; Novais et al., 2016) ou encore le sexe (Kudielka & Kirschbaum, 2005; Kudielka et al., 2009; Bale & Epperson, 2015; Novais et al., 2016).

Les caractéristiques dispositionnelles influencent alors la transaction entre un individu et son environnement, ainsi que les réponses physiologiques de stress qui sont liées à l'axe hypothalamo-hypophysaire et au système nerveux autonome (Chida & Hamer, 2008). Ces réponses seront abordées plus précisément dans la sous-section 3.2.4 (« Issues somatiques et psychologiques »).

3.2.2 Facteurs environnementaux

Additionnellement aux facteurs dispositionnels, les facteurs environnementaux, à savoir les caractéristiques d'une situation, jouent un rôle essentiel dans le processus transactionnel de stress. La nature, l'intensité ou encore la fréquence des facteurs stressants d'une situation influencent les processus de perception et d'évaluation, ainsi que les réponses de stress d'un

individu.

Les auteurs ont identifié les caractéristiques qui confèrent à une situation donnée un caractère stressant et qui sont donc les plus à même de déclencher des réponses de stress. Ces caractéristiques sont la nouveauté de la situation pour l'individu, son imprévisibilité et son degré de contrôlabilité (Mason, 1968; Dickerson & Kemeny, 2004). Une quatrième caractéristique concerne la présence d'une audience sociale évaluative dans l'environnement, qui menace l'ego de l'individu (Dickerson & Kemeny, 2004; Lupien, 2010).

3.2.3 Stratégies de coping

Les facteurs dispositionnels et environnementaux influencent la perception et l'évaluation d'une situation potentiellement stressante par un individu. Ces facteurs influencent également les stratégies d'ajustement que ce dernier met en œuvre, appelées stratégies de coping (Holahan & Moos, 1987; Moos & Schaefer, 1993; Paulhan, 1994; Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014).

Le coping est défini comme : « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants, permettant de gérer les exigences externes ou internes, spécifiques à une situation, qui entament ou excèdent les ressources d'une personne » (Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus, 1993). Il existe de nombreuses stratégies de coping (Skinner et al., 2003) qui peuvent être regroupées au sein de grandes dimensions : les stratégies centrées sur le problème, les stratégies centrées sur les émotions et les stratégies centrées sur l'évitement. Les stratégies centrées sur le problème ont pour objectif d'agir sur la situation, sur la source de stress, alors que les stratégies centrées sur les émotions ont pour but de contrôler les émotions et de modifier la perception de la situation (Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus, 1993). Quant aux stratégies centrées sur l'évitement, leur objectif est d'oublier la source de stress (Endler & Parker, 1990a). Certains auteurs classent également les stratégies de coping en fonction de deux styles : le style actif et le style évitant ou passif (Suls & Fletcher, 1985; Holahan & Moos, 1987). Dans le premier cas la situation est affrontée alors que dans le second cas, la situation stressante est évitée.

3.2.4 Issues somatiques et psychologiques

Habituellement, les réponses déclenchées lors d'un stress aigu sont des réponses normales et saines qui permettent à l'organisme de s'adapter et de mobiliser les ressources nécessaires pour faire face à un événement ou une situation menaçante (McEwen, 1998; Lupien, 2010; Lupien et al., 2015; Dhabhar, 2018). Néanmoins, quand l'exposition devient chronique ou que le stress aigu est traumatique, cela peut engendrer des effets néfastes sur l'organisme (Juster et al., 2010; Reynaud et al., 2015; McEwen et al., 2016).

D'un point de vue temporel, les processus rapides de perception, d'évaluation et de traitement d'une situation potentiellement stressante sont initiés aux niveaux cortical et sous-cortical, permettant le déclenchement ou non de réponses psychophysiologiques (Phelps & LeDoux, 2005; Murison, 2016, Figure 3.2). Dans la description des modèles d'étude du stress,

le cortex préfrontal a été bien décrit comme une structure permettant d'identifier les stimuli et de les confronter aux expériences passées afin d'apporter les réponses appropriées (Barbas et al., 2003; Barbas & Zikopoulos, 2007; Barbas & García-Cabezas, 2016). Cette fonction est sous-tendue par une structure connexe, située dans le lobe temporal; il s'agit de l'hippocampe. Elle est impliquée dans l'apprentissage et la mémoire, elle permet de fournir des informations sur le contexte de la situation (Herman et al., 2003; Tsigos & Chrousos, 2002; Lupien et al., 2015; Murison, 2016). Lorsque la situation est non stressante, les interconnexions centrales, incluant le cortex préfrontal, orchestrent l'activité du cerveau pour une régulation du comportement, de la pensée et des émotions. En conditions de stress, ces interconnexions sont altérées; une hypoactivation du cortex préfrontal et de l'hippocampe et une hyperactivation de l'amygdale sont observées (LeDoux, 1996; Anderson & Phelps, 2001; Ohman et al., 2001; LeDoux, 2003; Lang & Davis, 2006; Phelps, 2006; Buschman & Miller, 2007; Arnsten, 2009; Rodrigues et al., 2009; Whalen & Phelps, 2009; Murison, 2016; Godoy et al., 2018).

Les effets du stress sur la cognition touchent différentes zones cérébrales (Jelici et al., 2004; Lupien et al., 2005; Oei et al., 2006; Roozendaal et al., 2006; Wolf, 2006; Lupien et al., 2007; Schoofs et al., 2008; Wolf, 2008; Arnsten, 2009). Néanmoins, le cortex préfrontal est la région du cerveau la plus sensible aux effets du stress et peut être impacté même par une situation de stress léger (Arnsten, 1998, 2009; Arnsten et al., 2015). En situation de stress aigu, une altération des fonctions cognitives liées au cortex préfrontal, telles que la flexibilité cognitive ou la mémoire de travail, a été mise en évidence (Hartley & Adams, 1974; Roozendaal et al., 2004; Elzinga & Roelofs, 2005; Oei et al., 2006; Roozendaal et al., 2006; Wolf, 2006; Alexander et al., 2007; Luethi et al., 2008; Schoofs et al., 2008; Starcke et al., 2016).

Physiologiquement, lorsque les réponses de stress sont déclenchées, deux types de régulations physiologiques sont activés (Figure 3.2) : les régulations du système nerveux autonome en quelques secondes et celles de l'axe hormonal hypothalamo-hypophysaire en quelques minutes (McEwen, 1998; Sapolsky et al., 2000; Herman et al., 2003; Gunnar & Quevedo, 2007; Rodrigues et al., 2009; Ulrich-Lai & Herman, 2009; Murison, 2016; Godoy et al., 2018).

L'activation hypothalamo-hypophysaire est couramment analysée à partir de mesures du taux de cortisol, particulièrement dans la salive et le sang (Hellhammer et al., 2009; Benfield et al., 2014; Murison, 2016). En effet, les niveaux maximaux de cortisol se retrouvent après 15 à 20 minutes dans le sang, ce qui fait de la cinétique de cette hormone un marqueur fiable de la réponse de stress sur une échelle de temps de plusieurs minutes à plusieurs heures (Murison, 2016). Cette activation, relevant ainsi plus principalement des effets à plus long terme, ne sera que très peu abordée dans le cadre de cette thèse majoritairement orientée autour des effets à court terme d'un stress aigu.

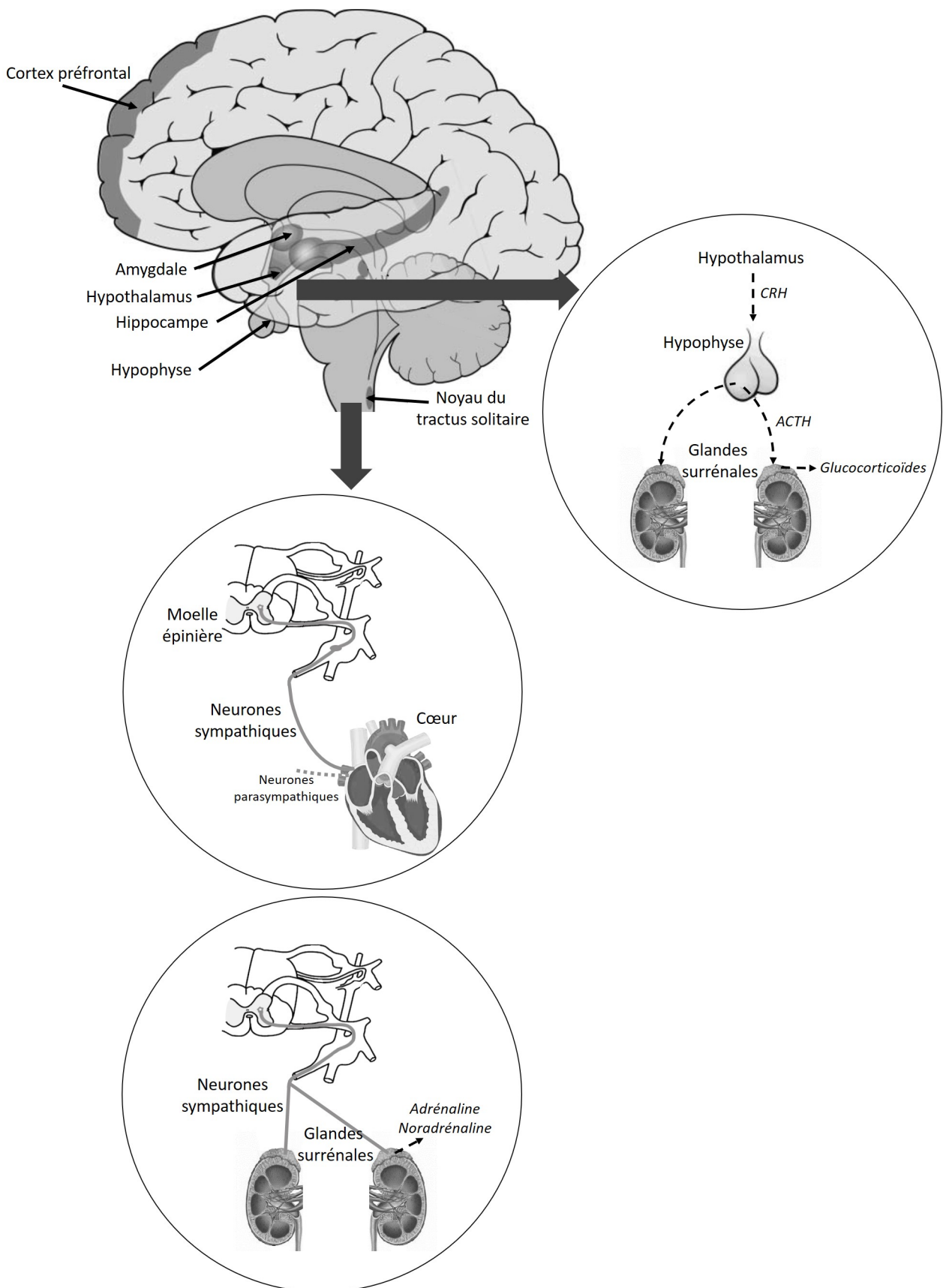


FIGURE 3.2 – Vue schématique d'ensemble du système de structures cérébrales et périphériques impliquées dans les réponses de stress autonomes et hormonales. ACTH : hormone corticotrope (« adrenocorticotropic hormon »), CRH : corticolibérine (« corticotropin-releasing hormon »).

3.3 Stress aigu et variabilité de la fréquence cardiaque

Lorsqu'une situation est ressentie comme stressante par un individu, des réactions physiologiques à court terme sont activées. En ce sens, un certain nombre d'études s'est attaché à déterminer les effets d'un stress aigu sur les régulations autonomes cardiaques. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 1 (section 1.3 : « Interconnexions cœur-cerveau »), le modèle du CAN décrit par Benarroch (1993) et repris par Thayer depuis (Thayer & Lane, 2000, 2009; Thayer et al., 2012), propose un système interconnecté au sein duquel des structures centrales, telles que le cortex préfrontal, siège des fonctions exécutives, et l'amygdale, communiquent et influencent les réponses autonomes cardiaques au niveau du bulbe rachidien, centre de ces régulations. En analysant les réponses autonomes cardiaques, nous pouvons donc penser que l'on pourra décrire l'état des individus confrontés à différents types de tâches induisant ou non un stress aigu.

Les effets d'un stress aigu sur les régulations cardiaques ont fait l'objet d'un certain nombre d'études (pour une revue, H.-G. Kim et al., 2018). La combinaison d'analyses des signaux cardiaques dans les domaines temporel et fréquentiel a assez clairement mis en évidence une augmentation de l'activité sympathique et une moindre activité parasympathique en situation de stress (Berntson & Cacioppo, 2004). Concrètement, les études montrent des augmentations de la fréquence cardiaque et des indices LF, LFnu et LF/HF et des diminutions des indices SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, HF, HFnu (Berntson et al., 1994; Sloan et al., 1994; Friedman et al., 1996; Delaney & Brodie, 2000; Hughes & Stoney, 2000; Vrijkotte et al., 2000; Lucini et al., 2002; Berntson & Cacioppo, 2004; M. G. Kang et al., 2004; Hintsanen et al., 2007; Chandola et al., 2008; Filaire et al., 2010; Clays et al., 2011; Punita et al., 2016; Sin et al., 2016; H.-G. Kim et al., 2018).

À notre connaissance, l'évolution du niveau de complexité des séries temporelles d'intervalles RR en situation de stress a moins été étudiée. Pourtant, il a récemment été mis en évidence que l'analyse de la complexité s'avérait particulièrement appropriée à la compréhension de processus cognitifs et psychologiques (Hung & Jiang, 2009; Valenza et al., 2014; Young & Benton, 2015). En particulier, Young & Benton (2015) ont mis en évidence que dans certains cas, les indices de la complexité des régulations cardiaques étaient les plus à même d'évaluer certains aspects cognitifs et psychologiques. En effet, ces auteurs ont montré que le niveau de complexité cardiaque était lié à l'activité de certaines fonctions exécutives mais également à certaines humeurs, étant même significativement plus sensible que les indices issus d'analyses temporelles et fréquentielles. Ils ont alors suggéré que les analyses non-linéaires des séries temporelles d'intervalles RR pouvaient permettre d'évaluer l'intégration de multiples mécanismes engagés dans le fonctionnement du cerveau.

De façon similaire, Valenza et al. (2014) ont montré que le niveau de complexité des régulations cardiaques pourrait être utilisé en tant que biomarqueur clinique, afin de distinguer des états d'humeur pathologiques tels que la dépression ou l'hypomanie¹. Concernant le stress, des pertes de la complexité des régulations cardiaques ont été mises en évidence lors

1. L'hypomanie est un trouble de l'humeur.

de situations de stress, notamment à partir de l'indice SampEn (Vuksanovic & Gal, 2007; Williamon et al., 2013; Chanwimalueang et al., 2016; Dimitriev et al., 2016). En étudiant la complexité des séries temporelles d'intervalles RR recueillies chez des étudiants soumis à des examens universitaires, Dimitriev et al. (2016) ont montré un lien entre l'augmentation du niveau d'anxiété et la diminution de la complexité des régulations cardiaques. A partir d'une analyse MSE (« multiscale entropy »), Bornas et al. (2006) ont mis en évidence que l'exposition à des situations menaçantes de vol chez des personnes phobiques se traduisait par une perte de la complexité des régulations cardiaques. Ces résultats renforcent alors l'idée selon laquelle les indices de complexité permettraient de capturer des informations liées aux régulations centrales.

3.4 Stress collectif, empathie et résonance physiologique

Le stress ne se limite pas aux expériences auxquelles une personne est confrontée individuellement mais il peut également être transmis entre les individus. En effet, l'Homme passant une partie considérable de sa vie en compagnie d'autres individus, la compréhension des ressentis et des intentions de ses pairs est essentielle à l'émergence de comportements appropriés au sein de notre environnement social complexe (Batson, 1990).

Ces facultés interpersonnelles sont notamment liées à l'empathie qui est une capacité inhérente à l'espèce humaine et qui englobe plusieurs processus distincts mais en interaction (Blair, 2005; Decety & Lamm, 2006; Singer, 2006; Zaki & Ochsner, 2012; Decety, 2015; de Waal & Preston, 2017). L'empathie cognitive (également appelée théorie de l'esprit, mentalisation ou prise de perspective) réfère à notre capacité à inférer des états mentaux à autrui, notre capacité à comprendre ses intentions, ses désirs, ses objectifs ou ses croyances, à partir d'un raisonnement cognitif (Premack & Woodruff, 1978; U. Frith & Frith, 2003; C. D. Frith & Frith, 2006; Hein & Singer, 2008; Duval et al., 2011; Zaki & Ochsner, 2012). L'empathie émotionnelle (souvent appelée simplement empathie), quant à elle, implique notre capacité à partager, à ressentir les sensations, les émotions ou les états affectifs que l'on perçoit chez une autre personne (Gallese et al., 2004; Decety & Lamm, 2006; de Vignemont & Singer, 2006; Hein & Singer, 2008; Singer & Lamm, 2009; Zaki & Ochsner, 2012).

Au niveau du système nerveux central, ces formes d'empathie sont associées à un phénomène de résonance neuronale. Le fait de percevoir des sensations et des émotions chez les autres personnes et le fait de les vivre à titre individuel activent des réseaux de neurones similaires (Preston & de Waal, 2002; Preston, 2007). Ces activations communes de régions cérébrales ont été mises en évidence par des études sur le dégoût (Wicker et al., 2003; Jabbi et al., 2007), le toucher (Keysers et al., 2004; Blakemore et al., 2005) et majoritairement la douleur (Singer et al., 2004; Avenanti et al., 2005; Jackson et al., 2005; Jackson, Brunet, et al., 2006; Jackson, Rainville, & Decety, 2006; Singer et al., 2006; Bufalari et al., 2007; Lamm, Batson, & Decety, 2007; Lamm, Nusbaum, et al., 2007; Morrison & Downing, 2007; Ogino et al., 2007; Cheng et al., 2008; Lamm et al., 2011).

Bien que moins étudiés que la résonance neuronale, des phénomènes de résonance physiologique périphérique ont également été associés à l'empathie (Levenson & Ruef, 1992; Harrison et al., 2006; Preston et al., 2007; Hein et al., 2011). La considération de l'interaction entre stress, empathie et réponses physiologiques est très récente (White & Buchanan, 2016; Engert et al., 2019). Des études se sont intéressées aux réponses hormonales d'individus jouant le rôle d'observateur face à d'autres individus vivant des situations de stress (Buchanan et al., 2012; Engert et al., 2014). Bien qu'ils ne furent pas directement concernés par la situation de stress, les observateurs ont présenté des augmentations de cortisol proportionnelles à celles des individus cibles du stress. Cette résonance physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été associée au trait² d'empathie quantifié à partir de questionnaires (Buchanan et al., 2012; Engert et al., 2014) et est également probablement modulée par la proximité émotionnelle entre les participants (Engert et al., 2014, 2018), ainsi que par le mode d'observation (observation directe de la cible *vs.* observation par vidéo, Engert et al., 2014). Les dyades mère-enfant ont constitué le principal objet d'étude concernant la résonance des réponses de stress liées au système nerveux autonome. Une corrélation des activités sympathiques (estimées à partir des empreintes thermiques des visages) au sein des dyades fut observée lorsque les enfants étaient en situation de stress (Ebisch et al., 2012; Manini et al., 2013). Bien que moins prononcée, cette résonance fut également retrouvée lorsque l'observateur était une autre mère que celle de l'enfant (Manini et al., 2013). D'autres travaux se sont focalisés sur la réunion des dyades mère-enfant, après que les mères ont été confrontées à des situations stressantes. Des activités sympathiques plus élevées chez les mères (estimées à partir des périodes de pré-éjection cardiaque) ont été associées à des fréquences cardiaques plus élevées chez les enfants (Waters et al., 2014, 2017). Enfin, Dimitroff et al. (2017) se sont intéressés à des dyades adultes pour lesquelles des individus en situations de stress ou de récupération suivant ce stress étaient observés par vidéos. Ils ont testé dans quelle mesure les séries temporelles d'intervalles RR des participants observateurs étaient associées à celles des participants filmés (Dimitroff et al., 2017). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation lors des situations stressantes. Cependant, ils ont montré que lors de la récupération post-stress, les corrélations maximales entre les signaux cardiaques étaient atteintes plus rapidement lorsque les observateurs avaient des niveaux de trait d'empathie élevés.

Bien que les études faisant converger stress, empathie et résonance physiologiques soient encore peu nombreuses et que les modalités expérimentales diffèrent (relation entre les participants, mode d'observation, type de réponse de stress étudié, rôle de l'observateur), un consensus semble émaner ; les réponses de stress peuvent affecter plus que la personne qui subit directement la situation stressante (White & Buchanan, 2016; Engert et al., 2019). Ce phénomène est associé à la capacité d'empathie, capacité qui fait intervenir à la fois des processus centraux et périphériques.

2. Le concept de trait réfère à une caractéristique dispositionnelle, relativement stable chez l'individu et se distingue ainsi du concept d'état qui concerne un aspect contextuel, passager.

Bilan

Le stress est un processus multifactoriel qui repose sur la transaction entre un individu et son environnement, une transaction qui nécessite l'engagement d'un système complexe de régulations englobant des processus cognitifs, psychologiques et physiologiques. Les impacts du stress au niveau physiologique sont dépendants de l'activation de structures centrales qui permettent la perception et l'interprétation d'une situation. Ces structures étant connectées au système nerveux autonome, les régulations cardiaques traduisent donc du fonctionnement intégré du cerveau. Les analyses de la complexité des régulations cardiaques semblent particulièrement appropriées à la compréhension des interconnexions cœur-cerveau lors de situations stressantes, à l'échelle individuelle mais aussi collective. En effet, la perception d'un stress chez autrui nécessite l'intégration de régulations centrales et périphériques, en lien avec les processus d'empathie et de résonance physiologique.

Problématique et objectifs

Au regard de la littérature, nous pouvons constater que l'étude des systèmes de contrôle physiologique a reçu beaucoup d'attention jusqu'à présent, à partir de travaux portant sur l'analyse de biosignaux dans les domaines temporel et fréquentiel (Task Force, 1996). Les objectifs étaient d'évaluer, voire de suivre, les modulations des états individuels en fonction de stimuli de l'environnement, afin d'en déduire des hypothèses quant à la santé (Marsac, 2013) ou l'état de forme (Buchheit, 2014), à court comme à plus long terme. Il est toutefois bien établi actuellement que les systèmes de contrôle physiologique sont définis comme des systèmes complexes reposant sur de multiples interactions entre des structures nerveuses centrales et périphériques à différentes échelles de temps (Lipsitz, 2002; M. Costa et al., 2005; Sleimen-Malkoun et al., 2014). Bien que des travaux récents commencent à mettre en évidence l'intérêt d'étudier la complexité de ces systèmes de régulation physiologique à partir de traitements statistiques non-linéaires des biosignaux (Wayne et al., 2013; Young & Benton, 2015; Dimitriev et al., 2016), des recherches et applications supplémentaires sont encore nécessaires pour comprendre le fonctionnement de ce type d'analyses et les répercussions physiologiques associées, notamment lors de situations d'induction de stress.

Des questions restent à explorer :

- Parmi les analyses non-linéaires appliquées aux biosignaux, l'entropie multi-échelles permet-elle d'apprécier l'influence de processus initiés au niveau central sur les régulations cardiaques d'un individu jeune et sain ?
- Les effets psychophysiologiques spécifiques à la réalisation de tâches cognitives et à l'induction d'un stress aigu peuvent-ils être appréhendés à partir des signaux de variabilité de la fréquence cardiaque ?
- En situation collective, peut-on évaluer le phénomène de stress empathique à partir de l'étude des régulations cardiaques et plus particulièrement de la complexité de ces régulations ?

Ce travail de thèse de doctorat vise à appréhender les effets des modulations d'états psychophysiologiques liées à des situations de stress individuelles ou collectives, à partir de l'analyse des biosignaux émis par les systèmes complexes de régulation physiologique.

Plus particulièrement, nous mettons l'accent sur l'analyse du **système de contrôle autonome cardiaque**, pour lequel les structures et boucles de régulations centrales et périphériques impliquées sont bien formalisées (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2009). Selon le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000, 2009; Thayer et al., 2012) reliant le système nerveux central au bulbe rachidien, siège des régulations autonomes cardiaques, le fonctionnement normal du CAN repose sur une puissance importante du contrôle parasympathique au repos. **Nous émettons l'hypothèse qu'en réponse à des situations de tâches cognitives et/ou de stress, la qualité des interconnexions à l'intérieur de ce réseau pourrait reposer principalement sur le niveau de complexité du signal cardiaque et que par conséquent, toute modulation de l'état du système serait reflétée dans l'analyse non-linéaire de la variabilité de la fréquence cardiaque.** Dans le cadre de ce travail, nous examinerons cette question de recherche en utilisant un

indice de complexité spécifique, à savoir l'entropie multi-échelles (M. Costa et al., 2005; Wu et al., 2014) et nous testerons notre hypothèse principale dans trois contextes :

- **Dans l'étude 1**, nous investiguerons les effets de tâches cognitives impliquant une mobilisation des fonctions exécutives sur la variabilité de la fréquence cardiaque de participants jeunes et en pleine santé. Ce protocole permettra de préciser comment évolue le niveau de complexité cardiaque de ces participants lorsque leur système nerveux central est sollicité. Nous émettons l'hypothèse d'une augmentation du niveau d'entropie multi-échelles des signaux cardiaques, associée à l'existence de capacités de réserve cognitive chez ce type de participants.
- **Dans l'étude 2**, nous investiguerons les effets d'un stress aigu sur la variabilité de la fréquence cardiaque de participants jeunes et sains. Nous émettons l'hypothèse que les interconnexions au sein du CAN pourraient être altérées et que cette altération serait répercutée au niveau cardiaque et quantifiée par une diminution du niveau d'entropie multi-échelles. Cette étude devrait permettre de mettre en évidence la capacité de cet indice de complexité à marquer le niveau d'adaptabilité des individus, en lien avec les modulations des interconnexions cœur-cerveau. Nous pensons que l'apport parallèle d'une méthode de comparaison des signaux, à partir de leur densité de probabilité (incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler), pourrait permettre de distinguer précisément l'impact de chacune des situations expérimentales sur les régulations cardiaques. Enfin, nous émettons l'hypothèse que ces régulations cardiaques pourraient être dépendantes des traits et états psychologiques des participants. Ainsi, nous combinerons des caractéristiques psychologiques aux caractéristiques physiologiques, afin d'extraire les signatures des individus face à une situation de stress.
- **Dans l'étude 3**, nous investiguerons les effets d'un stress induit au sein d'un groupe de participants jeunes et sains. Notre hypothèse est fondée sur les travaux effectués concernant le stress empathique et repose sur la probabilité d'observer une modification de la complexité des régulations cardiaques de participants indirectement confrontés au stress, qui ne seraient donc que des observateurs de la situation de stress vécue par un autre individu.

Enfin, au-delà de l'objectif majeur de cette thèse de doctorat, nous avons souhaité étendre les résultats principaux dans le cadre de deux applications :

- Tout d'abord, grâce à un partenariat avec la société URGOTech, nous répondrons à la question de recherche suivante : le niveau de complexité du système de contrôle autonome cardiaque est-il modulable et potentiellement sensible à des entraînements à la cohérence cardiaque ? En d'autres termes, peut-on améliorer l'état psychophysiologique d'un individu grâce à la cohérence cardiaque et le cas échéant, peut-on quantifier cette amélioration à partir du traitement non-linéaire du biosignal cardiaque ?
- Nous nous sommes également demandés si d'autres systèmes de régulation répondaient de la même manière que le système de contrôle autonome cardiaque en ce qui concerne l'influence de tâches cognitives sur le niveau de complexité. Ainsi, nous nous inté-

resserons au système de contrôle postural d'individus jeunes et sains. Nous émettons l'hypothèse d'une optimisation des régulations lors de sollicitations cognitives, quantifiable à partir du niveau d'entropie multi-échelles.

La thèse et les objectifs de recherche, organisés selon les différentes études répondant chacune aux sous-objectifs spécifiques, sont décrits en Figure 3.3. Afin de réaliser ces études, un certain nombre d'aspects méthodologiques doit être pris en compte, notamment en ce qui concerne les protocoles expérimentaux, les indices psychophysiques retenus et également les traitements des biosignaux. Ces aspects seront détaillés dans chacune des études, dans les chapitres suivants.

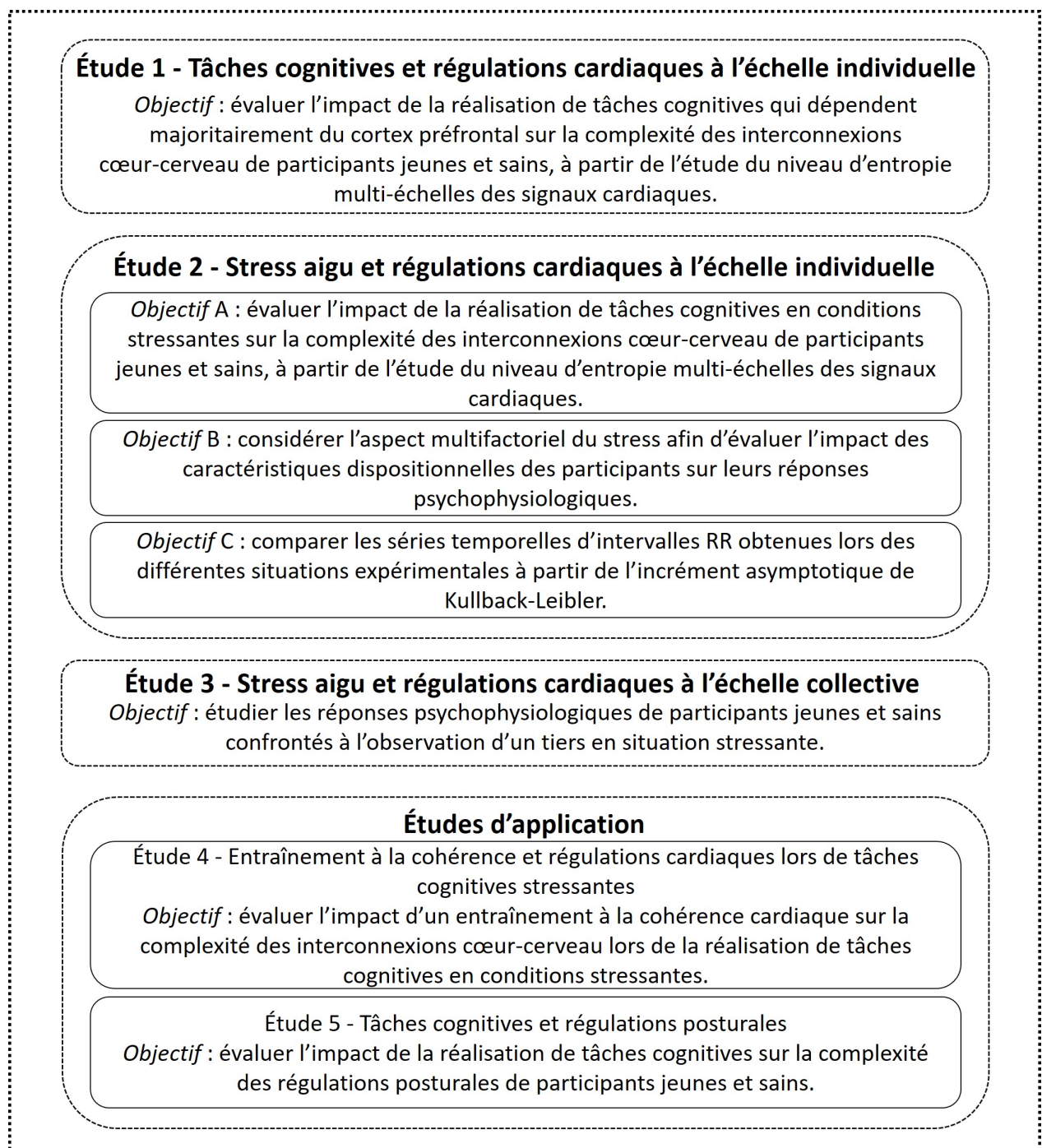


FIGURE 3.3 – Détail des études répondant aux objectifs de ce travail de thèse.

**Étude 1 - Tâches cognitives
et régulations cardiaques
à l'échelle individuelle**

Cette étude a fait l'objet d'une publication et d'une présentation orale lors d'un congrès international :

- **Blons, E., Arzac, L.M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019).** *Multiscale entropy of cardiac and postural control reflects a flexible adaptation to a cognitive task. Entropy, 21(10), 1024 (cf. annexe 1).*
- **Blons, E., Arzac, L. M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2018).** *Entropy in postural and cardiac-autonomic controls as a marker of adaptability to mental tasks in young vs. middle-aged healthy males. Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland.*

Les modèles du CAN (Benarroch, 1993) et d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000, 2009) ont permis de décrire un réseau de structures interconnectées mettant en relation les régulations autonomes cardiaques et le système nerveux central, plus particulièrement la région du cortex préfrontal (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012), siège des fonctions exécutives (Miyake et al., 2000; Alvarez & Emory, 2006; Collette et al., 2006). Ces interconnexions s'appuient sur un système complexe de contrôle, caractérisé par de multiples structures et boucles de régulation. Des pertes de complexité caractérisent les individus âgés et/ou pathologiques (Lipsitz & Goldberger, 1992; Goldberger, 1996; Lipsitz, 2002, 2006). Néanmoins, cette complexité est particulièrement élevée chez les individus jeunes et sains qui disposent d'importantes capacités d'adaptabilité (M. Costa et al., 2005; Goldberger, 2006; Wayne et al., 2013).

L'objectif de cette première étude était d'évaluer l'impact de l'exécution de tâches cognitives sollicitant les fonctions exécutives et ainsi le cortex préfrontal sur la complexité des interconnexions cœur-cerveau de participants jeunes et sains. Les niveaux de complexité ont été mesurés à partir de l'entropie multi-échelles des séries temporelles d'intervalles RR, afin d'évaluer la coordination et l'interaction entre les composants du système de contrôle physiologique (M. Costa et al., 2002, 2005; Sleimen-Malkoun et al., 2014). Les indices issus des analyses temporelles et fréquentielles ont également été considérés. Nous avons émis l'hypothèse que les capacités de réserve du système de contrôle autonome cardiaque n'étaient pas atteintes en situation basale chez des individus jeunes et sains (M. Costa et al., 2005). De ce fait, l'exécution de tâches cognitives pourrait entraîner un remodelage flexible du contrôle, qui se traduirait par une augmentation de la complexité des régulations cardiaques.

5.1 Population

Trente-deux participants (Tableau 5.1) ont été recrutés sur la base du volontariat parmi les étudiants et le personnel de l'Université de Bordeaux. Aucun des participants n'a indiqué souffrir de troubles physiologiques ou psychologiques.

Tableau 5.1 – **Données descriptives de la population expérimentale.**

Age (années)	30.6 ± 14.3
Sexe	
Femmes	$n = 7$
Hommes	$n = 25$
Cycle menstruel	
Phase folliculaire	$n = 5$
Phase lutéale	$n = 2$
Contraceptif oral	$n = 4$
Indice de masse corporelle (kg/m²)	21.1 ± 1.9

Il fut demandé aux participants d'éviter la consommation d'alcool et de boissons caféinées durant les douze heures précédant l'expérience, mais aussi de s'abstenir de toute activité physique intense. Ils ont reçu la consigne de réaliser une nuit de sommeil habituelle la veille de l'expérience et de manger au moins deux heures avant le début du protocole (Laborde et al., 2017).

5.2 Protocole expérimental

Suite à la signature d'un consentement éclairé et après avoir été informé quant au déroulé du protocole, chaque participant fut équipé d'un cardiofréquencemètre (Figure 5.1) et installé en position assise, face à un écran d'ordinateur, dans une pièce silencieuse.

Le protocole consistait en deux situations expérimentales réalisées dans un ordre aléatoire : une situation de référence (Ref) et une situation de tâches cognitives (TC). Chaque situation durait environ dix minutes.

5.2.1 Situation de référence (Ref)

Durant cette situation de dix minutes, des données cardiaques de référence furent recueillies. Les participants devaient rester calmes et silencieux en position assise devant l'écran éteint, aucune activité ne leur était demandée.

5.2.2 Situation de tâches cognitives (TC)

Durant cette situation de dix minutes, les données cardiaques des participants ont été recueillies pendant qu'ils réalisaient des tâches cognitives. Ces tâches cognitives furent choisies afin de solliciter les fonctions exécutives des participants. Les fonctions exécutives réfèrent à des mécanismes cognitifs complexes - dits de haut niveau - qui coordonnent une variété de sous-processus, permettant ainsi une régulation dynamique de la cognition et du comportement humains (Miyake et al., 2000). Parmi les zones cérébrales sous-tendant ces fonctions, les lobes frontaux jouent un rôle primordial (Alvarez & Emory, 2006; Collette et al., 2006). Les fonctions exécutives concernent notamment l'inhibition, la mise à jour et la flexibilité (Miyake et al., 2000; Chan et al., 2008). La fonction d'inhibition fait référence à la capacité délibérée d'inhiber des réponses dominantes et automatiques. La fonction de mise à jour fait référence à la modification du contenu de la mémoire de travail, c'est-à-dire à la capacité de remplacer des anciennes informations par de nouvelles informations. Enfin, la fonction de flexibilité fait référence au passage volontaire d'un processus cognitif à un autre, à la capacité de basculer entre plusieurs opérations ou ensembles mentaux (Miyake et al., 2000; Chan et al., 2008).

Pour ce protocole expérimental, les participants ont réalisé quatre tâches successives sollicitant les fonctions exécutives.

- La première tâche était une tâche de Stroop d'une durée de 3 minutes (Stroop, 1935). Les participants devaient nommer la couleur de l'encre de mots désignant eux-mêmes une autre couleur, par exemple, le mot « bleu » écrit en rouge. L'attention devait donc être sélectivement portée sur la couleur du mot, en inhibant la lecture automatique.
- La deuxième tâche était une tâche de Hayling d'une durée de 2.5 minutes (« Hayling sentence completion test », Burgess & Shallice, 1997). Des phrases dont le dernier mot manquait devaient être complétées, soit par un mot congruent (ex. pour se protéger de la pluie, il a ouvert son ... « parapluie »), soit par un mot incongruent en inhibant la réponse automatique (ex. pour se protéger de la pluie, il a ouvert son ... « gâteau »).
- La troisième tâche consistait en une version visuelle de la tâche de PASAT d'une durée de 3 minutes (« paced auditory serial addition test », Gronwall, 1977). Des chiffres allant de 1 à 9 étaient successivement présentés dans un ordre aléatoire, à une fréquence d'apparition constante. Avant chaque nouvelle apparition, les participants devaient indiquer le résultat de la somme des deux chiffres précédents, ce qui nécessitait des mises à jour successives de la mémoire de travail.
- Enfin, les participants ont réalisé une tâche de fluence verbale sémantique d'une durée de 1.5 minutes (Cardebat et al., 1990) Elle consistait à énoncer le plus de mots

possibles appartenant à une catégorie sémantique (dans notre étude : « des choses que vous pouvez acheter dans un supermarché »), en évitant les répétitions et les dérivés lexicaux. Cette tâche requiert l'initiation de stratégies organisées de recherche lexicale en mémoire sémantique afin de regrouper les items par catégorie et de pouvoir en changer, ce qui fait appel à la capacité de flexibilité.

Ces tâches étaient diffusées sur l'écran d'ordinateur se trouvant face aux participants. Les consignes furent expliquées en amont aux participants et rappelées succinctement à l'écran avant chaque tâche. Les réponses étaient données à l'écrit afin que les participants restent silencieux pour ne pas modifier leur rythme respiratoire.

5.3 Enregistrement des séries temporelles d'intervalles RR

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été enregistrées à l'aide d'une ceinture cardiofréquence-mètre de type Polar H7 (Polar Electro Oy, Finland, 1000 Hz), reliée par bluetooth à l'application Heart Rate Variability Logger (A.S.M.A. B.V, Marco Altini). Les avantages de cette méthode d'enregistrement reposent sur le caractère non invasif de la mesure et sur la possibilité d'une utilisation écologique si nécessaire. Pour ces raisons, de nombreux auteurs l'utilisent dans leurs travaux de recherche, appliqués notamment à l'entraînement sportif (Laukkanen & Virtanen, 1998; Achten & Jeukendrup, 2003; Aubert et al., 2003; Plews et al., 2013; Bellenger et al., 2016).

De plus, le caractère familier des objets connectés peut permettre pour un grand nombre de personnes de limiter le facteur potentiellement anxiogène des outils d'enregistrement cardiaque médicaux, tels que l'enregistrement par ECG. La Figure 5.1 illustre le port d'une ceinture Polar H7 par un participant.

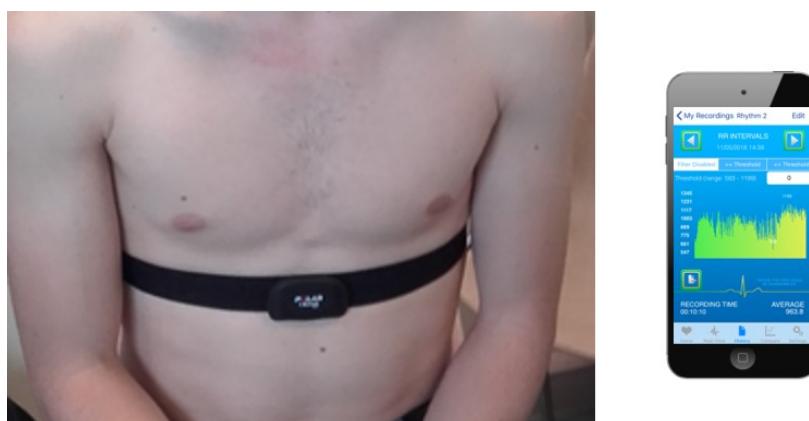


FIGURE 5.1 – **Matériel utilisé pour les enregistrements des données cardiaques.** Un cardiofréquence-mètre Polar H7, placé sur le torse d'un participant, est couplé par bluetooth à l'application Heart Rate Variability Logger sur iPod.

L'utilisation de la ceinture Polar H7 requiert une validation préalable des signaux cardiaques enregistrés en les comparant à ceux enregistrés par un matériel gold standard. Une comparaison des séries temporelles d'intervalles RR enregistrées avec la ceinture Polar (Figure 5.2.B) à celles issues de l'enregistrement à partir d'un électrocardiogramme (ECG 3 voies, ADInstruments, Figure 5.2.A) a été réalisée. Un coefficient de corrélation de concordance de Lin de 0.999 valide l'équivalence (Lin, 1989; McBride, 2005) entre les deux types de signaux (Polar H7 *vs.* ECG, Figure 5.2.C). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures ayant montré la validité et la fiabilité des ceintures Polar - et notamment des modèles H7 - chez des populations saines, pathologiques et au repos comme à l'exercice (Weippert et al., 2010; Vasconcellos et al., 2015; Giles et al., 2016; Hernando et al., 2018; Markovics et al., 2018; Etiwy et al., 2019; Gaynor et al., 2019; Gilgen-Ammann et al., 2019; Pasadyn et al., 2019; Pereira et al., 2020).

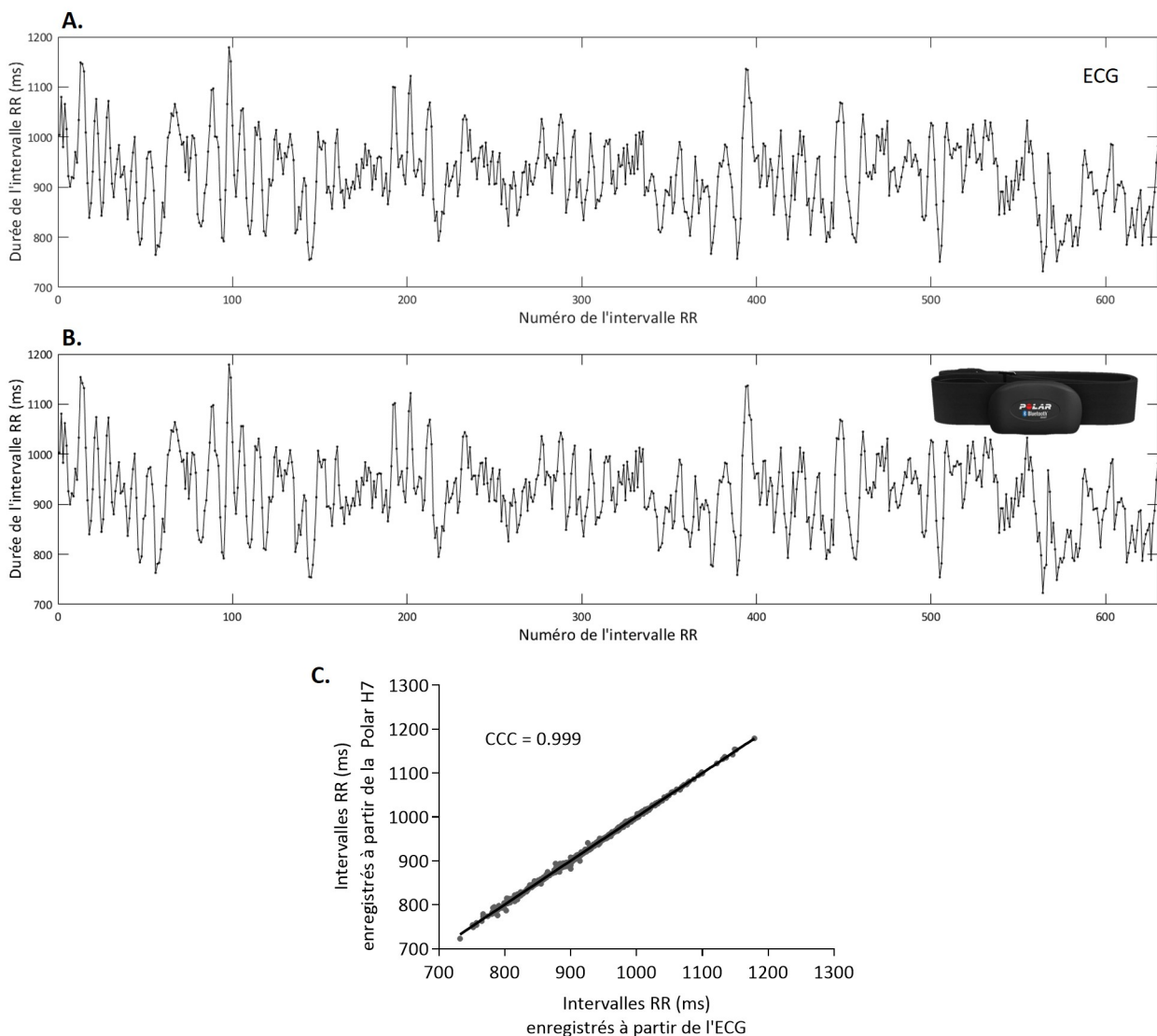


FIGURE 5.2 – Séries temporelles d'intervalles RR issues d'un enregistrement simultané par ECG (A) et ceinture Polar H7 (B), sur une période de dix minutes. En comparant la mesure fournie par la ceinture à celle fournie par le gold standard, un coefficient de corrélation de concordance (CCC) de 0.999 a été obtenu (C), permettant la validation du matériel utilisé.

5.4 Analyses des séries temporelles d'intervalles RR

Les séries temporelles d'intervalles RR enregistrées en situations Ref et TC ont été exportées pour être analysées à partir du logiciel Matlab (Matworks, Natick MA, USA). Des analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires, telles que décrites dans le chapitre 2 (section 2.1 : « Extraction de signatures »), ont été appliquées aux séries temporelles d'intervalles RR. Ainsi, les indices suivants ont été calculés pour chaque signal : RR_{moyen} , RMSSD, les puissances LF et HF, LF/HF et l'indice d'entropie. Rappelons que l'indice d'entropie correspond à la valeur de l'aire sous la courbe d'entropie multi-échelles (courbe valeur d'entropie *vs.* échelle) et qu'il a été calculé sur le nombre maximum d'échelles autorisé par la méthode utilisée, RCMSE. Ainsi, les quatre premières échelles de temps ont été considérées. Pour le calcul de l'indice d'entropie, les séries temporelles ont été prétraitées par la méthode EMD.

Pour la présente étude, une série des intervalles RR mélangés aléatoirement a été générée pour chaque série temporelle d'intervalles RR originale. Les courbes d'entropie multi-échelles de ces séries randomisées ont été comparées aux courbes d'entropie multi-échelles des séries originales, dans l'objectif de vérifier que les séries temporelles d'intervalles RR recueillies durant les situations Ref et TC se distinguaient d'un bruit blanc (aléatoire). En effet, il a été mis en évidence que pour une série aléatoire, l'entropie importante des premières échelles temporelles décroît au fur et à mesure des échelles (M. Costa et al., 2002, 2005; H. G. Kang et al., 2009). La complexité étant encodée dans l'ordre séquentiel des points, un signal complexe recueilli chez un individu sain doit se traduire par un « plateau » de la courbe d'entropie aux plus grandes échelles.

5.5 Analyses statistiques

Les moyennes et écarts-types des indices physiologiques (RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie) ont été calculés pour chacune des situations, Ref et TC. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de vérifier la normalité des données. Pour comparer les moyennes obtenues pour les différents indices entre les deux situations, des tests de Student ou de Wilcoxon ont été utilisés, en fonction des résultats de normalité. Un seuil de significativité de 0.05 a été considéré.

Des analyses de sensibilité et spécificité ont été effectuées. La courbe ROC (« receiver operating characteristics ») de chaque indice cardiaque a été générée (Metz, 1978; Hanley & McNeil, 1982). Une courbe ROC permet de mesurer la performance d'un classifieur binaire. Appliquée à notre étude, la courbe ROC d'un indice cardiaque permet d'évaluer sa capacité à distinguer le fait que les participants étaient en situation Ref ou en situation TC. Pour cela, les taux de vrais positifs (sensibilité) et de faux positifs (1 - spécificité) ont été calculés. Pour un indice cardiaque donné, le taux de vrais positifs correspond alors à la proportion des valeurs obtenues pour les participants en situation TC qui sont bien identifiées comme telles. Quant au taux de faux positifs, il indique la proportion de valeurs obtenues en situation Ref qui sont identifiées comme étant des valeurs correspondant à la situation TC. Ces taux sont

calculés plusieurs fois, à partir de différentes valeurs seuils, valeurs qui permettraient de distinguer les valeurs obtenues pour les situations Ref et TC. Graphiquement (*cf.* Figure 6.2 dans les résultats), le taux de vrais positifs correspond aux ordonnées et le taux de faux positifs aux abscisses. La plus basse valeur de seuil correspond aux coordonnées (100 ; 100). En effet, la totalité des valeurs sont identifiées comme correspondant à la situation TC, ce qui signifie que toutes les valeurs obtenues en situation TC sont bien identifiées, néanmoins, toutes les valeurs obtenues en situation Ref sont mal identifiées car elles sont identifiées comme des valeurs correspondant à la situation TC.

La performance de classification de chaque indice a été quantifiée grâce au calcul des aires sous les courbes ROC. Plus une aire est grande, plus la probabilité que l'indice associé distingue les situations Ref et TC est grande. Les indices de Youden ($J = \text{sensibilité} + \text{spécificité} - 1$) furent également calculés (Youden, 1950). Cet indice, allant de 0 à 1, quantifie la performance maximale de classification de chaque indice cardiaque, une valeur de 1 correspondant à une classification parfaite pour laquelle toutes les valeurs sont correctement identifiées.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

Les moyennes \pm écarts-types des indices cardiaques dérivés des analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires des séries temporelles d'intervalles RR sont présentées dans le Tableau 6.1 pour les situations Ref et TC.

Tableau 6.1 – Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR en situations de référence et de tâches cognitives.

Indices	Ref	TC
RR_{moyen} (ms)	952 ± 120	$915 \pm 131^{**}$
RMSSD (ms)	58 ± 36	52 ± 30
LF (ms^2)	2243 ± 2058	1894 ± 1602
HF (ms^2)	1459 ± 1448	1150 ± 1196
LF/HF	2.96 ± 3.09	2.82 ± 2.62
Indice d'entropie	5.45 ± 0.60	$5.75 \pm 0.69^*$

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été recueillies en situations Ref (référence) et TC (tâches cognitives), chacune durait environ dix minutes. RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »). Différences significatives entre Ref et TC : * $p < 0.05$ et ** $p < 0.01$.

Une diminution du RR_{moyen} (correspondant à une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne) a été observée entre les situations Ref et TC ($p = 0.001$). Néanmoins, ni RMSSD ni les indices fréquentiels (LF, HF et LF/HF) associés aux activités sympathiques et parasympathiques n'ont été modifiés en situation TC (Tableau 6.1).

Les courbes moyennes d'entropie multi-échelles en situations Ref et TC sont présentées en Figure 6.1. La comparaison de ces courbes avec les courbes moyennes d'entropie multi-échelles issues des séries temporelles d'intervalles RR randomisées permet de montrer qu'elles se distinguent du comportement typique d'un bruit blanc, que ce soit en situation Ref ou en situation TC (Figure 6.1).

L'indice d'entropie (aire sous la courbe d'entropie multi-échelles) était significativement plus élevé en situation TC qu'en situation Ref ($p = 0.016$, Tableau 6.1). Ce résultat décrit un caractère plus complexe du signal cardiaque lorsque les participants ont été confrontés aux tâches cognitives.

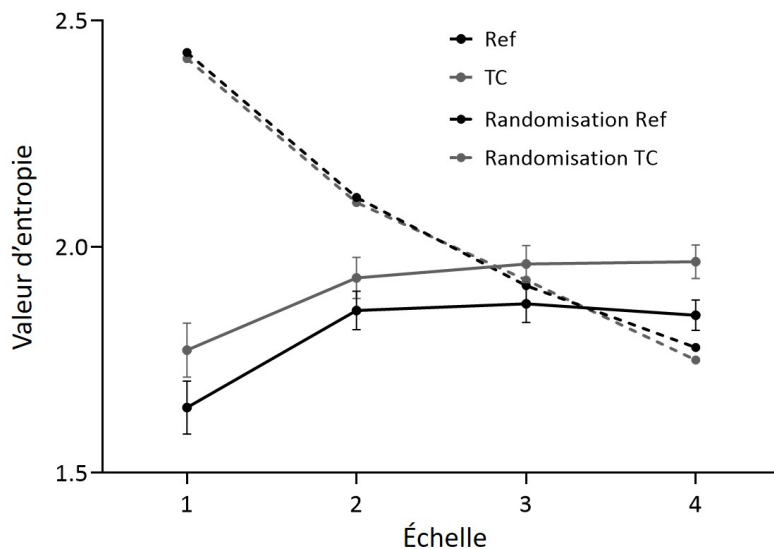


FIGURE 6.1 – Courbes moyennes d’entropie multi-échelles des séries temporelles d’intervalles RR, pour les situations Ref et TC. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives. Les courbes d’entropie des séries temporelles d’intervalles RR randomisées sont également présentées. Les barres d’erreur correspondent aux erreurs-types.

Les analyses de sensibilité et de spécificité (courbes ROC, Figure 6.2 et indices de Youden, Tableau 6.2) ont mis en évidence une meilleure sensibilité et spécificité de l’indice d’entropie, par rapport aux indices temporels et fréquentiels, pour différencier les réponses physiologiques entre les situations Ref et TC.

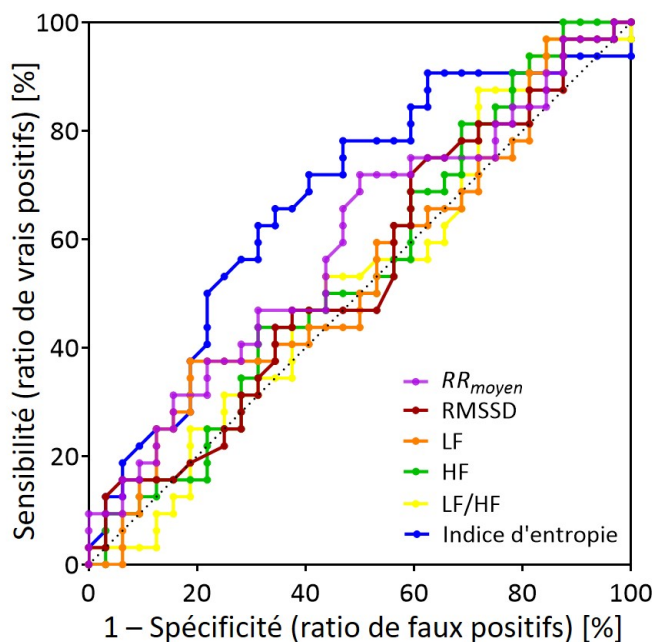


FIGURE 6.2 – Courbes ROC (sensibilité *vs.* 1 - spécificité) des indices cardiaques étudiés en situations Ref (référence) et TC (tâches cognitives). ROC : « receiver operating characteristics », RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d’intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »). Le principe d’une courbe ROC est décrit dans le chapitre précédent (section 5.5 : « Analyses statistiques »).

Tableau 6.2 – Indices de performance dérivés des analyses de sensibilité et spécificité des indices cardiaques.

Indices	J	AUC
RR_{moyen}	0.22	0.59
RMSSD	0.13	0.54
LF	0.19	0.54
HF	0.13	0.54
LF/HF	0.16	0.52
Indice d'entropie	0.31	0.67

J : indice de Youden, AUC : aire sous la courbe ROC (« area under the curve »), RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »).

L’objectif de cette étude était d’évaluer l’impact de l’exécution de tâches cognitives sur la complexité des régulations cardiaques de participants jeunes et sains. Nous avons émis l’hypothèse d’une amélioration du niveau de complexité reflétant une optimisation des interconnexions cœur-cerveau.

Nos résultats mettent en évidence une augmentation significative du niveau d’entropie des séries temporelles d’intervalles RR en situation TC. Celle-ci traduit d’un niveau accru de complexité cardiaque lors de la mobilisation des fonctions exécutives. Ce résultat, qui soutient l’hypothèse d’une optimisation des interactions au sein du CAN (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000, 2009), indique probablement un remodelage central à l’origine de la plus grande richesse des informations au sein des signaux cardiaques chez les jeunes adultes sains. En effet, durant notre protocole les participants ont réalisé des tâches cognitives recrutant spécifiquement leurs fonctions exécutives, fonctions qui dépendent majoritairement du cortex préfrontal (Miyake et al., 2000; Alvarez & Emory, 2006; Collette et al., 2006; Chan et al., 2008). La mobilisation de ces régions cérébrales semblent donc avoir influencé la dynamique des régulations autonomes cardiaques, comme en témoigne l’augmentation du niveau de complexité évaluée par la mesure d’entropie multi-échelles RCMSE.

Le niveau d’entropie cardiaque est le marqueur d’une dynamique complexe qui traduit d’un système sous-jacent composé de multiples composants et boucles de régulations à différentes échelles structurelles et temporelles et qui est associée à un haut niveau de fonctionnalité et d’adaptabilité (M. Costa et al., 2002; Lipsitz, 2002; M. Costa et al., 2005; Goldberger, 2006; Wayne et al., 2013; Sleimen-Malkoun et al., 2014). Alors que des diminutions des niveaux d’entropie cardiaque ont souvent été reportées dans la littérature, en lien avec l’âge et la pathologie (M. Costa et al., 2002, 2005; Wayne et al., 2013; Marwaha & Sunkaria, 2017; H. Liu et al., 2018; Tsai et al., 2019), nous mettons ici en évidence une augmentation de ce niveau d’entropie cardiaque entre une situation de repos et une situation de tâches cognitives chez des individus jeunes et sains. Cette augmentation de complexité illustre le fait que les capacités de réserve du système de contrôle ne seraient pas atteintes chez ces individus (M. Costa et al., 2005), permettant ainsi son remodelage flexible et adaptable, déclenché par le recrutement des fonctions exécutives. Cette observation est en accord avec les travaux de M. Costa et al. (2005) qui ont mis en évidence que le niveau d’entropie cardiaque multi-échelles augmentait chez les jeunes en bonne santé entre les périodes de sommeil et les périodes d’éveil, ces dernières nécessitant de faire face aux divers challenges quotidiens. Comparativement, une dynamique inverse a été observée par ces auteurs chez les individus

âgés, pour lesquels la diminution de l'entropie cardiaque semblerait traduire d'un épuisement des capacités de réserve du système de contrôle lors des challenges diurnes.

Un autre point important de notre étude tend à distinguer, à partir d'analyses de sensibilité et spécificité, l'indice d'entropie des autres indices physiologiques issus des analyses temporelles et fréquentielles dans sa capacité à détecter les effets des tâches cognitives. Ce résultat met en avant le potentiel des analyses de complexité - et particulièrement de l'entropie multi-échelles - pour caractériser l'activité cognitive préfrontale à partir des biosignaux traduisant des régulations cardiaques. L'intérêt d'utiliser des indices de complexité pour décrire l'état des individus dans diverses situations a été mis en avant par Young & Benton (2015). Ces auteurs ont souligné le fait que les indices issus d'analyses non-linéaires offraient une nouvelle façon de relier le fonctionnement du cerveau et le comportement, tout en précisant qu'il convenait d'examiner si les mesures de complexité cardiaque pouvaient être utilisées comme biomarqueur du fonctionnement intégré du cerveau.

D'autres auteurs ont depuis publié différents travaux montrant l'intérêt de l'utilisation de ce type de mesures (Chanwimalueang et al., 2016; Dimitriev et al., 2016; Marwaha & Sunkaria, 2017). Bien qu'en accord avec ces travaux, nous allons plus loin dans notre analyse en proposant que l'indice de complexité puisse être l'indice « critique » de détection, voire de suivi, de l'état cognitif de l'individu. Dès lors, il devient d'un intérêt majeur de tester cette hypothèse dans des situations pour lesquelles l'individu serait perturbé par des stimuli de l'environnement, notamment des stimuli stressants. En effet, si l'indice d'entropie est un marqueur majeur des interconnexions cœur-cerveau et de l'état psychophysique des individus, sa valeur devrait être impactée par les régulations nerveuses centrales impliquées dans le processus de stress.

En résumé :

- L'indice de complexité augmente chez les individus jeunes et sains lors de la sollicitation de fonctions exécutives.
- Cette sollicitation est synonyme d'une optimisation des interconnexions au sein du CAN, dévoilant une certaine capacité de réserve chez ces individus.
- L'analyse du signal cardiaque par la méthode RCMSE permet de faire ressortir l'indice d'entropie multi-échelles comme un indice critique de détection de l'état psychophysique des individus.

**Étude 2 - Stress aigu
et régulations cardiaques
à l'échelle individuelle**

Cette étude a fait l'objet de deux publications et de deux présentations orales lors de congrès :

- **Blons, E.**, Arzac, L.M., Gilfriche, P., McLeod, H., Lespinet-Najib, V., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. *Scientific Reports*, 9(1), 18190 (cf. annexe 2).
- **Blons, E.**, Grivel, E., Deschodt-Arsac, V., & Lespinet-Najib, V. (2019). Asymptotic Kullback-Leibler increment to characterize experiment-induced stress. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Brighton, United Kingdom, 5147-5151 (cf. annexe 3).
- **Blons, E.**, Gilfriche, P., Arzac, L. M., Grivel, E., Lespinet-Najib, V., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Analyse psychophysiological du stress par des marqueurs non-linéaires des dynamiques cardiaques. *Congrès de l'ACAPS, Paris, France*.
- **Blons, E.**, Deschodt-Arsac, V., Grivel, E., & Lespinet-Najib, V. (2018). Approche pluridisciplinaire – physiologique, psychologique et traitement du signal – du stress induit au sein d'une interface de résolution de problèmes. *ERGO'IA, Bidart-Biarritz, France*.

Le stress est un processus multifactoriel qui repose sur la transaction entre un individu et son environnement, une transaction qui nécessite l'engagement d'un système complexe de régulations englobant des processus cognitifs, psychologiques et physiologiques. **La présente étude avait pour objectif d'aborder les influences du stress aigu à l'échelle individuelle selon une approche interdisciplinaire.** De ce fait, le protocole expérimental mis en œuvre avait pour but de répondre à **trois objectifs distincts.**

Étude 2, Objectif A

Notre étude précédente (étude 1) a montré que la réalisation de tâches cognitives entraînait une augmentation du niveau de complexité des régulations cardiaques d'individus jeunes et sains, suggérant ainsi un remodelage flexible et optimisé des interconnexions cœur-cerveau. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'entropie multi-échelle des séries temporelles d'intervalles RR pourrait être un marqueur essentiel à la compréhension du fonc-

tionnement intégré du cerveau (Valenza et al., 2014; Young & Benton, 2015; Dimitriev et al., 2016).

Cette deuxième étude avait pour objectif d’approfondir cette compréhension en prenant en considération l’influence du stress psychologique au sein du CAN. En effet, le stress impacte certaines structures centrales qui gèrent notamment la perception et l’interprétation d’une situation (*cf.* chapitre 3, sous-section 3.2.4 : « Issues somatiques et psychologiques »). Ces structures étant connectées au système nerveux autonome (Benarroch, 1993), les régulations cardiaques traduisent alors du fonctionnement intégré du cerveau (Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Young & Benton, 2015). Parmi les structures centrales, le cortex préfrontal et l’amygdale sont particulièrement sensibles aux effets du stress (Arnsten et al., 2015; Murison, 2016; Godoy et al., 2018). En particulier, l’anxiété¹ est bien connue pour altérer le recrutement des mécanismes de contrôle préfrontaux et pour perturber les connexions entre cortex préfrontal et amygdale (Bishop, 2007). Nous avons émis l’hypothèse que les perturbations liées au stress aigu au sein du CAN pourraient être appréciées à partir de l’étude de la complexité des régulations cardiaques. En particulier, nous avons suggéré qu’une diminution de l’entropie multi-échelles des séries temporelles d’intervalles RR devrait s’observer lorsque les individus sont confrontés à des stimuli stressants qu’ils perçoivent et interprètent comme tels. De ce fait, l’objectif était de combiner l’étude des régulations cardiaques des participants à l’évaluation de leurs réponses situationnelles (contextuelles) d’un point de vue psychologique.

Étude 2, Objectif B

L’objectif de notre étude était également d’évaluer l’impact de caractéristiques dispositionnelles sur les réponses situationnelles des participants lors du protocole expérimental. En effet, selon le modèle transactionnel du stress (Lazarus & Folkman, 1984), les caractéristiques propres à l’individu vont orienter sa perception et son évaluation des stimuli stressants et vont donc influencer ses réponses psychologiques et physiologiques. Notre intérêt s’est porté sur l’étude de caractéristiques dispositionnelles liées à la qualité de vie, aux habitudes concernant les stratégies de coping, au stress mineur et aux humeurs, dans le but de déterminer des typologies d’individus au sein de notre population expérimentale. Nous avons émis l’hypothèse d’une influence des typologies sur les réponses psychophysologiques des participants lors des situations expérimentales.

Nous avons proposé d’étudier l’influence de ces typologies sur les réponses situationnelles selon le modèle de l’utilisabilité. Initialement, l’utilisabilité réfère au concept de l’expérience utilisateur. Elle se définit de manière opérationnelle comme l’efficacité, l’efficience et la satisfaction avec lesquelles un utilisateur peut réaliser une tâche précise dans un environnement donné (Shackel & Richardson, 1991; Nielsen, 1993). L’efficacité concerne la réalisation des objectifs de l’activité par l’utilisateur. L’efficience fait référence aux ressources dépensées. Enfin, la satisfaction réfère au bien-être, au confort et au plaisir ressentis par l’utilisateur,

1. L’anxiété correspond à un trait ou à un état émotionnel pouvant notamment être induit par des facteurs stressants.

c'est-à-dire la manière dont il apprécie son interaction avec l'environnement. L'utilisation du cadre d'analyse de l'utilisabilité, notamment dans le domaine des interfaces cerveau-machine² (Garcia et al., 2015; Ron-Angevin et al., 2019), a permis de révéler sa pertinence en ce qui concerne l'étude de la relation entre un individu et son environnement. Ainsi, la notion d'utilisabilité prend tout son sens lorsqu'il s'agit d'étudier l'aspect multifactoriel de la transaction entre un individu et son environnement dans le domaine du stress.

Étude 2, Objectif C

Les deux premières approches que nous venons d'évoquer s'appuient sur l'étude des séries temporelles d'intervalles RR à partir de l'extraction de signatures, telles que l'indice d'entropie multi-échelles, dans le but de caractériser les régulations cardiaques des participants en situation de stress. **Le troisième objectif de notre étude était de comparer les séries temporelles d'intervalles RR recueillies lors des différentes situations expérimentales, à partir de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler** développé dans le chapitre 2 (section 2.2 : « Comparaison de deux séries temporelles d'intervalles RR »). Nous avons émis l'hypothèse que ce type de comparaison des signaux devrait permettre de différencier l'impact des situations expérimentales sur les régulations cardiaques des participants.

2. Les interfaces cerveau-machine ou « brain-computer interface » (BCI) sont des dispositifs qui transforment l'activité cérébrale d'un utilisateur en commandes interprétées par une machine.

9.1 Population

Trente-trois participants (Tableau 9.1) ont été recrutés sur la base du volontariat parmi les étudiants et le personnel de l'Université de Bordeaux. Les critères d'exclusion à cette étude étaient les suivants : maladies cardiovasculaires, inflammations sévères telles que l'arthrite, troubles psychologiques, prise de médicaments influençant le système cardiovasculaire tels que des antidépresseurs, des antipsychotiques, des antihypertenseurs ou des psychotropes.

Tableau 9.1 – **Données descriptives de la population expérimentale.**

Age (années)	35.6 ± 13.9
Sexe	
Femmes	<i>n</i> = 19
Hommes	<i>n</i> = 14
Cycle menstruel	
Phase folliculaire	<i>n</i> = 6
Phase lutéale	<i>n</i> = 7
Inconnu	<i>n</i> = 6
Contraceptif oral	<i>n</i> = 0
Mode de vie	
Sédentaire	<i>n</i> = 3
Peu actif	<i>n</i> = 9
Moyennement actif	<i>n</i> = 16
Très actif	<i>n</i> = 5
Activité physique hebdomadaire (heures)	2.2 ± 2.3
Fumeurs	<i>n</i> = 0
Niveau de diplôme	
CAP, BEP	<i>n</i> = 5
Diplôme de l'enseignement supérieur	<i>n</i> = 28

Les participants ont reçu pour consignes d'éviter la consommation d'alcool et de boissons caféinées durant les douze heures précédant l'expérience ainsi que de s'abstenir d'activité physique intense. Il leur fut demandé de réaliser une nuit de sommeil habituelle la veille, et de manger au moins deux heures avant le début de l'expérience. Enfin, chaque participant s'est vu proposer l'accès aux toilettes juste avant l'expérience (Laborde et al., 2017).

9.2 Protocole expérimental

La veille de l'expérience, les participants ont complété en ligne une série de questionnaires (décrits dans la section 9.3 : « Questionnaires psychologiques ») concernant certaines de leurs caractéristiques dispositionnelles, c'est-à-dire des caractéristiques propres aux individus pouvant influencer leur manière de percevoir, d'interpréter et de répondre à une situation de stress. Le jour de l'expérience, les participants ont signé un consentement éclairé et ont été équipés d'un cardiofréquencemètre après avoir été brièvement informés quant au déroulé du protocole. Il furent ensuite installés dans la salle expérimentale, en position assise, face à un ordinateur. Avant de débiter le protocole, une dernière caractéristique dispositionnelle fut évaluée à partir d'un questionnaire, à savoir les humeurs.

Le protocole expérimental (Figure 9.1) comprenait une situation de référence (Ref) suivie de deux situations expérimentales réalisées dans un ordre aléatoire : une situation de tâches cognitives (TC) et une situation de tâches cognitives et de stress (TC+S). Les données cardiaques étaient enregistrées durant ces trois situations qui duraient chacune environ huit minutes. Des questionnaires (décrits dans la section 9.3 : « Questionnaires psychologiques ») évaluant les réponses psychologiques situationnelles succédaient chacune des trois situations.

9.2.1 Situation de référence (Ref)

Cette situation d'une durée de huit minutes avait pour objectif le recueil de données cardiaques de référence en condition de repos physique et cognitif. Pour cette raison, il fut demandé aux participants de regarder un film choisi dans le but d'être émotionnellement neutre (L'odyssée des baleines à bosses, Ross Isaacs, Stan Esecson, 2011).

9.2.2 Situation de tâches cognitives (TC)

Les tâches cognitives proposées aux participants duraient huit minutes et consistaient en 23 questions, dont 22 % de calcul mental, 34 % de mémorisation et 44 % de logique. Ces questions furent créées grâce au logiciel E-Prime (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA), de telle sorte que les participants devaient entrer leurs réponses sur le clavier en restant silencieux. Pour chaque catégorie (calcul mental, mémorisation, logique), un exemple de question et les modalités de réponse sont présentés en annexe 4.

Ces tâches cognitives avaient pour objectif de solliciter les fonctions exécutives des participants, en mettant notamment en jeu le calcul mental, le raisonnement logique et la mémoire de travail (Miyake et al., 2000; DeStefano & Lefevre, 2004; Diamond, 2013). Le format spécifique des tâches cognitives de ce protocole fut choisi afin de limiter les effets d'habituation et de lassitude, dans le but de favoriser l'engagement des participants qui devaient réaliser des tâches similaires en situation TC+S. Ainsi, les questions ont pu être variées et mélangées entre les situations TC et TC+S. Pour chacune de ces deux situations, la performance des participants aux tâches cognitives a été évaluée à partir du pourcentage de bonnes réponses.

9.2.3 Situation de tâches cognitives et de stress (TC+S)

Durant cette situation d'une durée de huit minutes, les tâches cognitives proposées aux participants étaient analogues à celles de la situation TC. Afin de conserver une durée d'environ huit minutes, elles consistaient en 31 questions, dont 22 % de calcul mental, 34 % de mémorisation et 44 % de logique. Des facteurs stressants ont été ajoutés afin de mettre en place des conditions favorables aux réponses de stress, à savoir la perte de contrôle sur l'environnement, l'imprévisibilité, la nouveauté et à la menace à l'ego du fait de la présence d'une audience sociale évaluative (Dickerson & Kemeny, 2004; Lupien, 2010). Pour ce faire, un feedback négatif apparaissait en cas de mauvaise réponse, le temps de réponse était limité pour chaque question mais non connu par le participant, des perturbations sonores étaient diffusées dans l'environnement (telles que des bruits de foule) et enfin, deux personnes constituaient la menace sociale évaluative (Dickerson & Kemeny, 2004).

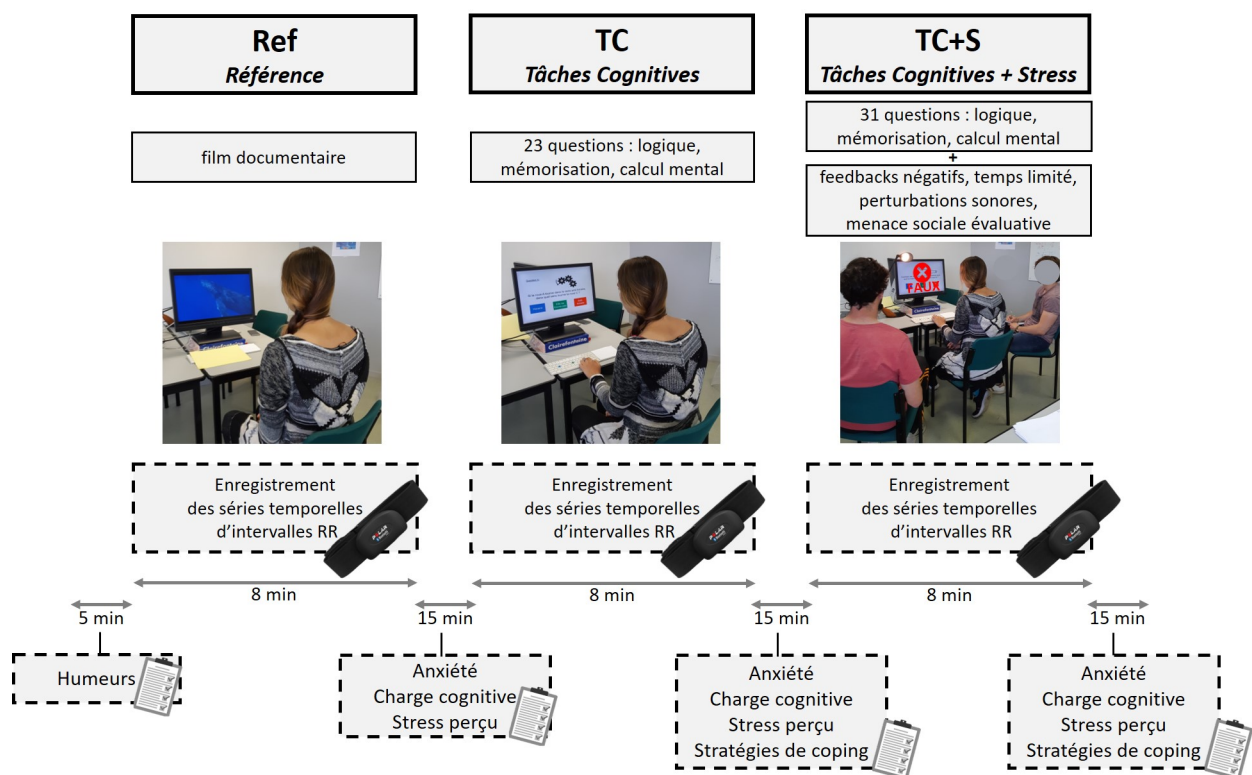


FIGURE 9.1 – Déroulé d'une session expérimentale. Le protocole comprenait également l'évaluation de caractéristiques dispositionnelles par questionnaire la veille de l'expérience. Ces questionnaires sont abordés dans le texte.

9.3 Questionnaires psychologiques

9.3.1 Questionnaires évaluant les caractéristiques dispositionnelles

Comme mentionné précédemment, les participants ont complété des questionnaires interrogeant certaines de leurs caractéristiques dispositionnelles, à savoir leur qualité de vie (MOS SF-12), leurs stratégies de coping (Brief COPE) et leur niveau de stress (WSI-SF) la veille de l'expérience, et un questionnaire concernant leurs humeurs le matin de l'expérience.

Le MOS SF-12 (« medical outcome study short form 12 ») est une version courte du MOS SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992; Ware et al., 1996, version française : Gandek et al., 1998; Leplège et al., 2001). Ce questionnaire explore la qualité de vie générale perçue par un individu, en lien avec la santé physique, émotionnelle et sociale. À partir des réponses données aux 12 items, deux scores sont calculés : un score de qualité de vie physique et un score de qualité de vie mentale. Ces deux scores ont été construits de manière à ce que la moyenne soit de 50 dans la population générale. Le score de qualité de vie physique est compris entre 9.95 et 70.02 et le score de qualité de vie mentale est compris 5.89 et 71.97. Le MOS SF-12 et sa cotation sont présentés en annexe 5.

Le Brief COPE (brief « coping orientation to problems experienced ») est une version abrégée du COPE (Carver et al., 1989; Carver, 1997, version française : Muller & Spitz, 2003). Ce questionnaire permet d'identifier la nature des stratégies de coping habituellement mises en œuvre par les individus lorsqu'ils sont confrontés à des événements stressants. Quatorze stratégies sont interrogées : le coping actif, la planification, le soutien instrumental, le soutien émotionnel, l'expression des sentiments, la réinterprétation positive, l'acceptation, le déni, le blâme, l'humour, la religion, la distraction, l'utilisation de substances et le désengagement comportemental. Le questionnaire présente 28 items, chaque stratégie étant associée à 2 items. Les participants doivent évaluer chaque item sur une échelle en 4 points allant de « pas du tout » à « toujours » (score de 1 à 4 par item et de 2 à 8 par stratégie). Une structure à 4 facteurs du Brief COPE a récemment été proposée (Baumstarck et al., 2017), permettant ainsi de considérer 4 catégories de stratégies : la pensée positive (réinterprétation positive, acceptation, humour), la résolution de problème (coping actif et planification), la recherche de soutien social (soutien instrumental, soutien émotionnel, expression des sentiments, religion) et l'évitement (déni, blâme, distraction, utilisation de substances, désengagement comportemental). Le score peut s'étendre de 2 à 8 pour chaque catégorie (moyenne des scores obtenus aux différentes stratégies qui composent la catégorie). Le Brief COPE et sa cotation sont présentés en annexe 6.

Le WSI-SF (« weekly stress inventory short form ») est une version courte du WSI (Brantley et al., 1997, 2007). Ce questionnaire permet de mesurer le stress mineur au cours de la semaine précédente. Le WSI-SF est constitué de 25 items qui permettent d'évaluer l'impact de facteurs de stress quotidiens mineurs. Les individus notent chaque événement proposé sur une échelle en 8 points, allant de « l'évènement décrit s'est produit sans effet stressant » à « j'ai vécu cet évènement comme extrêmement stressant » (score de 0 à 7). Deux scores sont obtenus : le score « évènement » et le score « impact ». Le score « évènement » correspond au nombre d'évènements qui se sont produits la semaine passée pour l'individu (score allant de 0 à 25). Le score « impact » correspond à l'impact de ces évènements sur l'individu, soit à la somme des scores obtenus pour chaque item (score allant de 0 à 175). Le WSI-SF et sa cotation sont présentés en annexe 7. Notons que ce questionnaire ne dispose pas de version validée en français, la version présentement utilisée provient d'une double traduction réalisée au sein de notre laboratoire.

Avant de débiter le protocole expérimental, les participants ont complété un questionnaire portant sur leurs humeurs. Ce questionnaire consistait en 14 adjectifs inspirés de l'UMACL (« University of Wales Institute of Science and Technology (UWIST) mood adjective checklist », G. Matthews et al., 1990). L'objectif était d'évaluer l'intensité des humeurs sur deux valences : la valence positive et la valence négative (Russell, 1980; Russell & Barrett, 1999; Bless, 2001; Erber & Erber, 2001; Kheirzadeh & Hajiabed, 2016). De ce fait, 7 adjectifs de valence positive (heureux(se), optimiste, maître de moi, à l'aise, énergique, attentif(ve) et calme) et 7 adjectifs de valence négative (triste, démoralisé(e), impatient(e), râleur(se), paresseux(se), fatigué(e) et en colère) ont été proposés. Pour chaque adjectif, le participant devait indiquer s'il correspondait à son humeur à l'instant présent, sur une échelle en 4 points allant de « pas du tout » à « absolument » (score de 1 à 4). Pour chaque participant, deux scores pouvant aller de 7 à 28 ont été calculés : le score de valence positive et le score de valence négative (sommés des scores obtenus pour les 7 adjectifs).

9.3.2 Questionnaires évaluant les réponses psychologiques situationnelles

Les réponses émotionnelles d'anxiété des participants furent évaluées à la suite de chacune des trois situations expérimentales (Ref, TC et TC+S). Pour ce faire, les participants ont complété l'échelle d'anxiété situationnelle du STAI-Y (« state-trait anxiety inventory form Y », Spielberger, 1983, version française : Gauthier & Bouchard, 1993). Cette échelle comprend 20 items qui évaluent l'état émotionnel d'anxiété actuel. Le participant doit indiquer l'intensité associée à chaque item sur une échelle en 4 points (de 1 à 4) variant de « pas du tout » à « beaucoup ». Le score total peut ainsi s'étendre de 20 à 80. L'échelle situationnelle du STAI-Y et sa cotation sont présentés en annexe 8.

Le niveau de charge cognitive subjective fut également évalué à la suite de chaque situation, grâce au NASA-TLX (« national aeronautics and space administration task load index », Hart & Staveland, 1988, version française : Cegarra & Morgado, 2009). Cet outil de mesure comprend trois dimensions associées à la tâche : l'exigence mentale, l'exigence physique, l'exigence temporelle, deux dimensions associées aux stratégies : la performance, l'effort, et enfin, une dimension spécifique au participant : la frustration. Le participant doit quantifier le niveau d'intensité relatif à chaque dimension sur une échelle allant de 0 à 100. Les dimensions sont ensuite comparées, pour cela, elles sont présentées par paires au participant qui doit pour chaque paire indiquer la dimension ayant le plus contribué à la charge cognitive globale. Ces comparaisons permettent de pondérer les scores obtenus à chaque dimension, avant de les sommer pour obtenir un score total. Le NASA-TLX et sa cotation sont présentés en annexe 9.

Le niveau de stress perçu a été évalué à la suite de chaque situation expérimentale, à partir du PSS (« perceived stress scale », Cohen et al., 1983, version française : Quintard, 1994). Ce questionnaire, composé de 14 items, s'intéresse aux ressources et capacités des individus en interrogeant la fréquence à laquelle les situations de la vie leur semblent généralement

menaçantes, incontrôlables, pénibles ou non prévisibles. Pour chaque item la fréquence est évaluée sur une échelle en 5 points (de 0 à 4) variant de « jamais » à « souvent ». Le score total de stress perçu correspond à la somme des scores obtenus pour les 14 items, il peut ainsi s'étendre de 0 à 56. Dans sa conception, ce questionnaire porte sur le stress perçu de manière générale. De ce fait, il fut légèrement modifié dans notre travail afin de référer au stress perçu durant les situations expérimentales. Le PSS et sa cotation sont présentés en annexe 10.

Enfin, les stratégies de coping mises en œuvre par les participants lors des situations TC et TC+S ont été évaluées à partir du Brief COPE (Carver, 1997; Muller & Spitz, 2003), questionnaire mentionné dans la sous-section précédente. En effet, ce questionnaire existe également sous un format situationnel, pour lequel seuls la consigne et le temps de conjugaison des items changent. Dans le cadre de notre étude, les items relatifs au soutien instrumental, au soutien émotionnel, à la religion, à la distraction et à l'utilisation de substances n'étaient pas inclus dans le questionnaire car les conditions expérimentales ne permettaient pas la mise en oeuvre de ces stratégies. L'échelle situationnelle du Brief COPE et sa cotation sont présentés en annexe 6.

9.4 Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été enregistrées en situations Ref, TC et TC+S, à l'aide d'une ceinture cardiofréquence-mètre de type Polar H10 (Polar Electro Oy, Finland, 1000 Hz), reliée par bluetooth à l'application Heart Rate Variability Logger (A.S.M.A. B.V, Marco Altini), de manière similaire à l'étude 1.

Les séries temporelles ont été exportées pour être analysées à partir du logiciel Matlab (Matworks, Natick MA, USA). À partir d'analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires (chapitre 2, section 2.1 : « Extraction de signatures »), les indices suivants ont été calculés pour chaque série temporelle d'intervalles RR : RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie. Les trois premières échelles de temps ont été considérées pour le calcul de l'indice d'entropie, à partir de la méthode RCMSE appliquée aux séries temporelles d'intervalles RR prétraitées par la méthode EMD.

Pour les signaux cardiaques de chaque participant, l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler (*cf.* chapitre 2, section 2.2 : « Comparaison de deux séries temporelles d'intervalles RR ») a été calculé entre les situations Ref et TC ($\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$) et entre les situations Ref et TC+S ($\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$). Pour ce faire, une estimation de l'incrément asymptotique sur les signaux supposés stationnaires au sens large a été obtenue comme suit : la fonction de covariance c_τ et la moyenne des différents signaux ont tout d'abord été estimées à partir des échantillons disponibles. Puis, partant d'une estimation des matrices de covariance $Q_{k,1}$ et $Q_{k,2}$ et des vecteurs moyenne $\mu_{k,1}$ et $\mu_{k,2}$, la divergence de Kullback-Leibler KL_k a été estimée pour des valeurs consécutives de la taille k , à partir de l'expression (2.30). L'incrément $\Delta KL_k^{(1,2)} = KL_{k+1}^{(1,2)} - KL_k^{(1,2)}$ a été ensuite déduit. Enfin,

nous avons déterminé la valeur de k à partir de laquelle la variation de l'incrément était faible. Pour cela, la différence normalisée entre deux incréments consécutifs, c'est-à-dire la différence entre deux incréments divisée par l'incrément courant, devait être inférieure à un seuil donné. La moyenne des incréments retenus a donné lieu à une estimation de l'incrément asymptotique. Notons que l'incrément asymptotique entre les situations TC et TC+S ($\Delta KL_k^{(TC,TC+S)}$) n'a pas pu être calculé car dans de nombreux cas une convergence de l'incrément vers une valeur n'a pu être observée sur la durée d'analyse. Il aurait fallu disposer d'un signal supposé quasi-stationnaire au sens large sur des durées plus importantes pour pouvoir estimer les moyennes et les matrices de covariance des processus étudiés.

9.5 Analyses statistiques

Les moyennes et écarts-types des indices cardiaques (RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie) ont été calculés pour chacune des trois situations expérimentales (Ref, TC et TC+S). Les moyennes et écarts-types des valeurs de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler ($\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$ et $\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$) ont également été calculés. Enfin, les moyennes et écarts-types des scores obtenus par les participants aux différents questionnaires psychologiques (dispositionnels et situationnels) et de leurs performances aux tâches cognitives ont été calculés. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de vérifier la normalité des données. Le seuil de significativité considéré pour les analyses statistiques était de 0.05.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir des logiciels GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California, USA) et R (R Core Team (2019). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Étude 2, Objectif A - Tâches cognitives en conditions stressantes et complexité des régulations cardiaques

Pour répondre au premier objectif de notre étude, des ANOVAs (analyses de variances) à mesures répétées suivies de comparaisons multiples (test de Tukey) ont été réalisées pour évaluer les effets des situations expérimentales sur les indices cardiaques (RR_{moyen} , LF, HF, LF/HF, indice d'entropie) ainsi que sur les scores obtenus aux questionnaires situationnels concernant l'anxiété et la charge cognitive. La corrélation entre les variations du score d'anxiété et les variations de l'indice d'entropie a été examinée (coefficient de corrélation de Pearson).

Étude 2, Objectif B - Caractéristiques dispositionnelles et réponses psychophysologiques

Pour répondre au second objectif, une analyse de classification a été menée afin d'identifier des groupes au sein des participants, selon leurs caractéristiques dispositionnelles évaluées à partir de questionnaires en amont de la réalisation du protocole expérimental. Dix variables

étaient donc considérées : les scores des participants concernant la qualité de vie physique, la qualité de vie mentale, les stratégies de coping de pensée positive, les stratégies de coping de résolution de problème, les stratégies de coping de recherche de soutien social, les stratégies de coping d'évitement, les événements de stress mineur, l'impact du stress mineur, la valence positive des humeurs et la valence négative des humeurs. Une classification ascendante hiérarchique (méthode de Ward) a été réalisée à partir de ces variables préalablement normalisées (centrées et réduites). Une partition en deux classes (en deux groupes de participants) a été retenue ; cette partition maximisait l'inertie inter-classe. La méthode des K-means a ensuite permis de consolider la partition obtenue. Les deux groupes obtenus ont ensuite été comparés en ce qui concerne leurs données descriptives (âge, sexe, cycle menstruel, mode de vie, activité physique hebdomadaire, niveau de diplôme), grâce à des tests de Student pour les données quantitatives et à des tests du Chi-2 pour les données qualitatives.

Les effets du groupe et des situations expérimentales ont été évalués selon les trois dimensions du modèle de l'utilisabilité, à partir de modèles ANOVAs mixtes suivis de comparaisons multiples (tests de Tukey). Les tailles d'effet ont été estimées à partir de l'êta carré partiel (η^2 partiel). Concernant la dimension satisfaction, des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet et le facteur « situation » en intra-sujet (Ref *vs.* TC *vs.* TC+S) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : score d'anxiété et score de stress perçu. Concernant la dimension efficience, des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet et le facteur « situation » en intra-sujet (Ref *vs.* TC *vs.* TC+S) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : score de charge cognitive et indices cardiaques (RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie). Enfin, concernant la dimension efficacité, des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet et le facteur « situation » en intra-sujet (TC *vs.* TC+S) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : scores situationnels concernant les différentes stratégies de coping (pensée positive, résolution de problème, recherche de soutien social, évitement) et performance aux tâches cognitives. Notons que les mesures liées à l'efficacité ne concernaient pas la situation Ref puisque lors de cette situation aucune activité spécifique n'était requise.

Étude 2, Objectif C - Comparaison des séries temporelles d'intervalles RR à partir de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler

Pour répondre au troisième objectif, les moyennes et écarts-types des valeurs de l'incrément asymptotique de Kullback-Leibler entre les situations Ref et TC ($\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$) et Ref et TC+S ($\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$) ont été calculés. Les données ne suivant pas une loi normale, des tests de Wilcoxon pour un échantillon ont été appliqués afin de déterminer si les valeurs moyennes de $\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$ et $\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$ étaient respectivement différentes de 0. Afin d'étudier la situation TC par rapport à la situation TC+S, les valeurs moyennes $\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$ et $\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$ ont ensuite été comparées à partir d'un test de Wilcoxon pour échantillons appariés.

10.1 Résultats

Une variabilité inter-individuelle importante a été observée en ce qui concerne le niveau d'anxiété des participants (score au questionnaire STAI-Y) suite à la situation de tâches cognitives associées au stress (TC+S). Deux groupes ont été constitués à partir de cette réponse situationnelle d'anxiété : le groupe des « répondeurs » et le groupe des « non-répondeurs ». Ces groupes ne se distinguaient pas s'agissant de leurs caractéristiques descriptives liées à l'âge, au sexe, au cycle menstruel, au mode de vie, à l'activité physique et au niveau de diplôme (Tableau 10.1). De plus, concernant la situation Ref, les « répondeurs » et « non-répondeurs » présentaient un niveau d'anxiété similaire (respectivement 29 ± 5 et 28 ± 8 , test de Student non-apparié). Pour chacun de ces deux groupes, ce niveau d'anxiété ne fut pas modifié en situation TC (Figure 10.1).

Tableau 10.1 – Données descriptives des « répondeurs » et « non-répondeurs ».

	Répondeurs <i>n</i> = 20	Non-répondeurs <i>n</i> = 13
Age (années)	34.3 ± 13.4	37.6 ± 15.1
Sexe		
Femmes	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 7
Hommes	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 6
Cycle menstruel		
Phase folliculaire	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 1
Phase lutéale	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 3
Inconnu	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3
Mode de vie		
Sédentaire	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1
Peu actif	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 6
Moyennement actif	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 4
Très actif	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 2
Activité physique hebdomadaire (heures)	2.1 ± 2.4	2.4 ± 2.2
Niveau de diplôme		
CAP, BEP	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 1
Diplôme de l'enseignement supérieur	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 12

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les « répondeurs » et « non-répondeurs » concernant les données descriptives.

Les participants « non-répondeurs » ont manifesté une augmentation faible ou nulle d'anxiété (moins de 20 %) entre la situation TC et TC+S, contrairement aux participants « répondeurs » qui ont enregistré une augmentation d'anxiété de $32 \pm 8 \%$ (Figure 10.1).

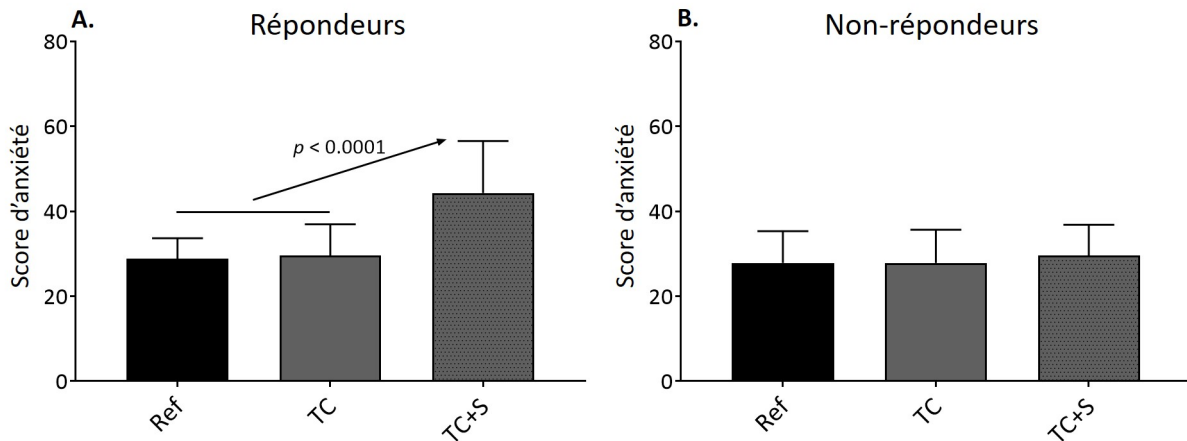


FIGURE 10.1 – Scores moyens d'anxiété des « répondeurs » (A) et « non-répondeurs » (B), pour les trois situations expérimentales. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress. Les barres d'erreur correspondent aux écarts-types.

Concernant le niveau de charge cognitive ressenti par les participants (questionnaire NASA-TLX), les « répondeurs » (Figure 10.2.A) et « non-répondeurs » (Figure 10.2.B) présentaient des scores moyens similaires en situation Ref (respectivement 27 ± 11 et 29 ± 10 , test de Student non-apparié). Pour les deux groupes, la situations TC a entraîné une augmentation de la charge cognitive (« répondeurs » : 53 ± 11 , $p < 0.0001$ et « non-répondeurs » : 52 ± 8 , $p < 0.001$). Cette charge cognitive a également augmenté entre les situations TC et TC+S (« répondeurs » : 75 ± 10 , $p < 0.0001$ et « non-répondeurs » : 67 ± 6 , $p < 0.001$, Figure 10.2).

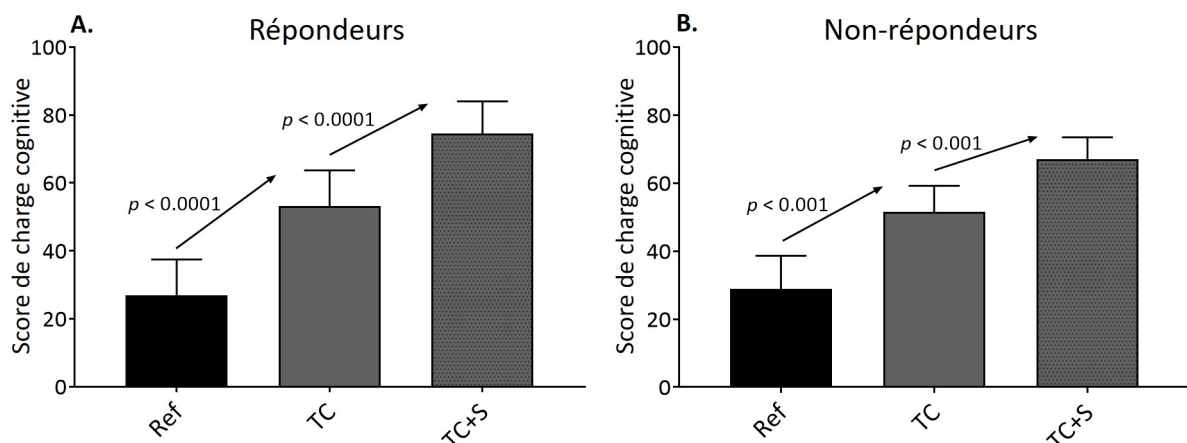


FIGURE 10.2 – Scores moyens de charge cognitive des « répondeurs » (A) et « non-répondeurs » (B), pour les trois situations expérimentales. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress. Les barres d'erreur correspondent aux écarts-types.

Les moyennes \pm écarts-types des indices cardiaques dérivés des analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires des séries temporelles d'intervalles RR sont présentées dans le Tableau 10.2. Pour les « répondeurs » et « non-répondeurs », le RR_{moyen} n'a pas différé entre les trois situations expérimentales. Néanmoins, l'indice RMSSD a augmenté entre les situations Ref et TC (« répondeurs » : $p = 0.026$ et « non-répondeurs » : $p = 0.025$). Concernant les indices fréquentiels, une augmentation de la puissance HF a été observée chez les « non-répondeurs » entre les situations Ref et TC ($p = 0.005$). Quant à la puissance LF et au rapport LF/HF, ils n'étaient pas différents entre les trois situations, et ce pour les deux groupes.

Tableau 10.2 – Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR enregistrées lors des trois situations expérimentales, chez les « répondeurs » et « non-répondeurs ».

Répondeurs			
Indices	Ref	TC	TC+S
RR_{moyen} (ms)	854 ± 145	871 ± 136	848 ± 135
RMSSD (ms)	34 ± 19	$43 \pm 21^*$	40 ± 17
LF (ms^2)	1111 ± 1075	1545 ± 1136	1416 ± 925
HF (ms^2)	664 ± 826	921 ± 841	727 ± 497
LF/HF	2.30 ± 1.29	2.57 ± 1.58	2.52 ± 1.20
Indice d'entropie	3.67 ± 0.49	$4.01 \pm 0.54^*$	$3.58 \pm 0.52^{\dagger\dagger}$
Non-répondeurs			
Indices	Ref	TC	TC+S
RR_{moyen} (ms)	877 ± 104	883 ± 87	866 ± 79
RMSSD (ms)	35 ± 20	$43 \pm 20^*$	39 ± 18
LF (ms^2)	1060 ± 697	1352 ± 990	1195 ± 708
HF (ms^2)	730 ± 939	$963 \pm 1057^{**}$	797 ± 851
LF/HF	3.32 ± 3.58	2.56 ± 2.41	2.94 ± 3.09
Indice d'entropie	3.67 ± 0.46	$3.94 \pm 0.38^*$	$3.99 \pm 0.37^{\#}$

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été recueillies en situations Ref (référence), TC (tâches cognitives) et TC+S (tâches cognitives et stress), chacune durait environ huit minutes. RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »). Différences significatives entre Ref et TC : * $p < 0.05$, et ** $p < 0.01$, entre Ref et TC+S, # $p < 0.05$, entre TC et TC+S et $\dagger\dagger$ $p < 0.05$.

Le niveau d'entropie a augmenté pour les deux groupes en situation TC (« répondeurs » : $p = 0.026$ et « non-répondeurs » : $p = 0.028$, Tableau 10.2 et Figure 10.3). Seuls les « non-répondeurs » ont conservé ce niveau d'entropie plus élevé en situation TC+S par rapport à la situation Ref ($p = 0.043$). Néanmoins, pour les « répondeurs », caractérisés par une réponse émotionnelle d'anxiété importante, le niveau d'entropie a diminué entre les situations TC et TC+S ($p = 0.005$, Tableau 10.2 et Figure 10.3).

Une analyse de corrélation a été réalisée entre les variations du score d'anxiété des participants entre les situations TC et TC+S et les variations de leur niveau d'entropie entre les situations TC et TC+S, en considérant l'ensemble de la population expérimentale. Une relation linéaire significative a été mise en évidence ($p = 0.006$, $r = -0.47$, $R^2 = 0.22$, Figure 10.4). Plus le score d'anxiété des participants a augmenté entre les situations TC et TC+S, plus leur niveau d'entropie a diminué.

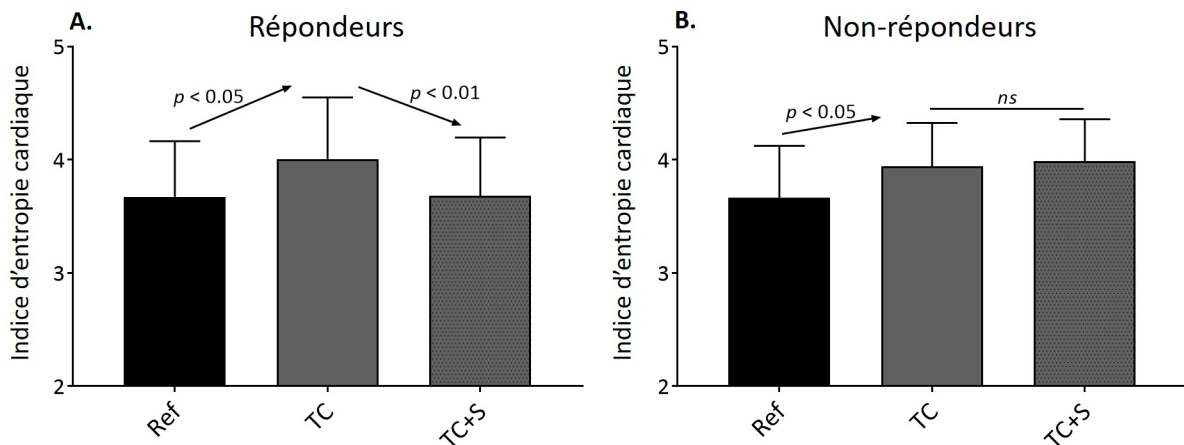


FIGURE 10.3 – Indices moyens d'entropie des « répondeurs » (A) et « non-répondeurs » (B), pour les trois situations expérimentales. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress. Les barres d'erreur correspondent aux écarts-types.

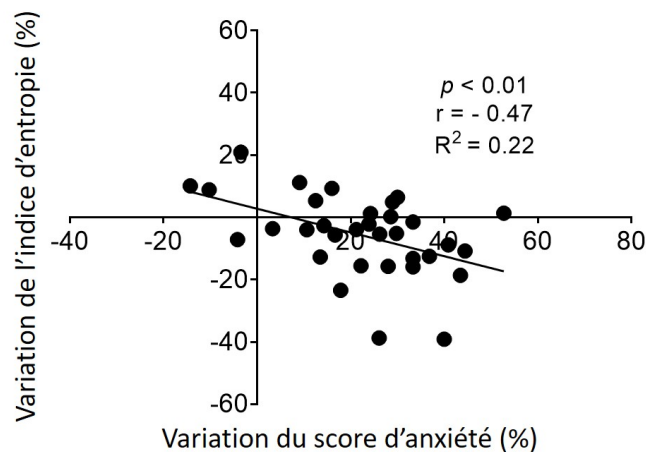


FIGURE 10.4 – Corrélation entre les variations d'anxiété et d'entropie cardiaque entre la situation de tâches cognitives (TC) et la situation de tâches cognitives et de stress (TC+S). Les variations sont exprimées en pourcentages. L'ensemble de la population expérimentale ($n = 33$) fut considérée pour cette analyse de corrélation.

10.2 Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de stimuli stressants sur la complexité des régulations cardiaques de participants jeunes et sains réalisant des tâches cognitives. Nous avons émis l'hypothèse d'une perte de complexité en situation de stress induit reflétant une altération des interconnexions cœur-cerveau.

Premièrement, et de manière similaire à l'étude précédente (étude 1), nous mettons en évidence une augmentation du niveau d'entropie des séries temporelles d'intervalles RR des participants durant la situation de tâches cognitives (TC). Nous confirmons ainsi que la réalisation de tâches cognitives mobilisant les fonctions exécutives est à l'origine d'une amélioration du niveau de complexité du signal cardiaque, suggérant une optimisation des interactions entre les structures au sein du CAN (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000, 2009). Des études - dont une très récente (J. Zhou et al., 2020) - ont mis en évidence que cet indice d'entropie multi-échelles, calculé non pas sur des signaux cardiaques mais sur des signaux enregistrés directement au niveau des zones corticales à partir de la méthode BOLD (« blood oxygenation level-dependent »), permettait d'apprécier le niveau de complexité des régulations centrales. Dans ces études, le niveau de complexité calculé est d'ailleurs positivement associé à l'activité de fonctions cognitives majeures (Yang et al., 2013; Mattei, 2014; J. Zhou et al., 2020). Nos résultats vont dans le même sens s'agissant de l'utilisation de cette méthode de traitement du signal pour notre analyse non-linéaire des signaux cardiaques. Nous renforçons ainsi l'hypothèse selon laquelle l'indice d'entropie multi-échelles serait un marqueur pertinent permettant d'évaluer les régulations centrales et leurs répercussions au niveau des régulations autonomes cardiaques (Valenza et al., 2014; Young & Benton, 2015).

Plusieurs études ont mis en évidence l'influence des processus cognitifs sur les modulations parasympathiques du contrôle autonome cardiaque, en montrant notamment que ces modulations traduisaient de l'importance du contrôle « top-down » médié par les voies corticales et sous-corticales (Hansen et al., 2003; Gianaros et al., 2004; Lane et al., 2009; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Jennings et al., 2015; Yoo et al., 2018; de la Cruz et al., 2019). En accord avec ces travaux, nous montrons une augmentation de la puissance parasympathique durant la situation de tâches cognitives. Cette influence parasympathique accrue a été associée aux efforts d'autorégulation et à un meilleur contrôle attentionnel (Segerstrom & Nes, 2007; Park et al., 2014). Nous mettons en évidence que cette augmentation de puissance parasympathique était concomitante d'un niveau de complexité élevé du signal cardiaque.

Les augmentations du contrôle parasympathique et de l'entropie cardiaque durant la situation de tâches cognitives étaient associées à une augmentation du niveau de charge cognitive ressentie par les participants. La charge cognitive se définit comme : « l'intensité du traitement cognitif mis en œuvre par un individu lorsqu'il réalise une tâche donnée dans un contexte particulier » (Chanquoy et al., 2007). Il a été montré que cette charge augmentait lors de la réalisation de tâches cognitives mettant en jeu la mémoire de travail ou encore la résolution de problème (Hart & Staveland, 1988; Berka et al., 2007; Cegarra & Morgado,

2009). Bien que charge cognitive et stress puissent être liés (Stavaux et al., 2016), ce sont deux processus distincts (Setz et al., 2010; Cinaz et al., 2013) et il convient de noter que dans notre étude, l'augmentation de charge cognitive observée chez les participants en situation de tâches cognitives seules n'était pas accompagnée de modification du niveau d'anxiété contextuelle, quel que soit le groupe considéré (« répondeurs » ou « non-répondeurs »). Ainsi, physiologiquement, les individus jeunes et sains testés dans notre étude sont caractérisés par une puissance parasympathique et un niveau d'entropie élevés lorsque leurs fonctions cognitives sont significativement sollicitées, sans stress induit. Ce résultat est associé à une optimisation des régulations au sein du CAN.

Lorsque les facteurs stressants ont été ajoutés aux tâches cognitives (situation TC+S), une variabilité inter-individuelle importante a été observée en termes de réponses d'anxiété, permettant de distinguer des individus « répondeurs » et « non-répondeurs ». Ce résultat n'est pas surprenant puisque l'anxiété est une réponse émotionnelle qui se manifeste chez un individu qui perçoit une situation comme menaçante (Spielberger, 1983). Pour autant, cette même situation peut ne pas être perçue comme telle par un individu qui ne la reconnaîtrait pas comme dangereuse ou qui estimerait avoir les compétences ou l'expérience pour faire face (Endler & Parker, 1990b; Endler & Kocovski, 2001).

L'ajout de facteurs stressants aux tâches cognitives n'a engendré aucun effet significatif, ni sur la fréquence cardiaque (RR_{moyen}) ni sur les indices des activités parasympathiques et sympathiques (RMSSD, LF, HF, LF/HF), que ce soit pour le groupe des « répondeurs » ou pour le groupe des « non-répondeurs ». Le stress induit en situation TC+S était donc modéré et non détectable à partir des indices « classiques » issus de l'analyse des biosignaux cardiaques. Le résultat majeur de notre étude repose sur le fait que seul l'indice d'entropie a permis de faire ressortir significativement les réponses psychophysologiques associées à la situation de stress modéré. L'ajout de facteurs stressants aux tâches cognitives s'est traduit par une diminution de l'entropie chez les « répondeurs », au contraire des « non-répondeurs ». Cette diminution d'entropie chez les « répondeurs » reflète une perte de complexité au niveau des signaux cardiaques et confirme la pertinence de l'entropie multi-échelles en tant que marqueur de la qualité des interconnexions cœur-cerveau et plus spécifiquement de leur altération en situation stressante. Cette conclusion est confirmée par la relation linéaire significative observée pour l'ensemble des participants, entre l'augmentation du niveau d'anxiété et la diminution de l'indice d'entropie entre les situations de tâches cognitives seules et de tâches cognitives et de stress.

Une perte de la complexité des régulations cardiaques est classiquement associée à une coordination dégradée entre les activités corticales, sous-corticales et les régulations autonomes cardiaques (Thayer & Lane, 2000; M. Costa et al., 2005; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Sleimen-Malkoun et al., 2014). Parmi ces activités centrales, celles du cortex préfrontal et de l'amygdale sont particulièrement sensibles aux effets du stress et plus spécifiquement aux effets de l'anxiété (Bishop et al., 2004; Bishop, 2007; Gianaros et al., 2008; M. J. Kim et al., 2011; Sakaki et al., 2016), la connectivité entre ces structures, et le contrôle « top-down » des activités cognitives étant altérés lors d'une augmentation du niveau d'anxiété (Bishop,

2007). Notre hypothèse est que les perturbations centrales, au sein du système complexe de régulations, engendreraient un contrôle autonome cardiaque moins adaptatif et moins flexible, à l'origine de la diminution du niveau d'entropie observée chez nos participants.

En conclusion, les résultats de la présente étude mettent en évidence une diminution de l'entropie cardiaque multi-échelles lors d'une situation de stress modéré, lorsqu'elle est évaluée et perçue comme telle par les individus. Cette modification psychophysologique n'est observée à partir d'aucun autre indice du biosignal cardiaque. La diminution de la complexité des régulations cardiaques peut être associée à une altération des interconnexions cœur-cerveau, de la même manière que nous avons suggéré une optimisation de ces interconnexions lors de tâches cognitives sans stress. Globalement, ces modifications de l'entropie multi-échelles, qui signent l'état psychophysologique de l'individu, soutiennent l'idée que l'entropie cardiaque puisse être un biomarqueur de l'intégration des activités centrales (Valenza et al., 2014; Young & Benton, 2015), particulièrement pertinent pour appréhender les effets du stress (Bornas et al., 2006; Chanwimalueang et al., 2016; Dimitriev et al., 2016).

11.1 Résultats

L'analyse de classification a défini deux groupes distincts de participants selon leurs caractéristiques dispositionnelles. Nous appellerons ces groupes, le groupe « dispo+ » et le groupe « dispo- ». Les caractéristiques dispositionnelles (scores moyens \pm écarts-types aux questionnaires) de chacun de ces deux groupes sont présentées dans le Tableau 11.1. Ces groupes ont été décrits sur la base des réponses aux questionnaires remplis par les participants en amont de la réalisation du protocole expérimental, ils sont donc à distinguer des groupes « répondeurs » et « non-répondeurs » qui ont été caractérisés à partir des réponses contextuelles d'anxiété.

Tableau 11.1 – Moyennes \pm écart-types des scores liés aux caractéristiques dispositionnelles de l'ensemble de la population expérimentale et des deux sous-groupes identifiés grâce à l'analyse de classification.

	Population <i>n</i> = 33	Dispo+ <i>n</i> = 15	Dispo- <i>n</i> = 18
Qualité de vie			
<i>Score physique</i>	51.4 \pm 9.6	50.9 \pm 9.8	51.7 \pm 9.7
Score mental***	43.3 \pm 11.2	49.4 \pm 9.0	38.2 \pm 10.4
Stratégies de coping			
Score pensée positive***	4.7 \pm 1.3	5.5 \pm 1.1	4.1 \pm 1.1
Score résolution de problème***	5.1 \pm 1.3	5.9 \pm 1.1	4.5 \pm 1.2
<i>Score recherche de soutien social</i>	3.9 \pm 1.0	4.1 \pm 0.8	3.8 \pm 1.2
Score évitement***	3.5 \pm 0.5	3.2 \pm 0.4	3.7 \pm 0.5
Stress mineur			
<i>Score évènement</i>	11.3 \pm 4.8	10.0 \pm 3.4	12.4 \pm 5.6
Score impact***	31.9 \pm 24.8	17.8 \pm 9.0	43.7 \pm 27.6
Humeurs			
Score valence positive***	18.8 \pm 4.0	21.0 \pm 3.3	17.0 \pm 3.6
Score valence négative***	12.7 \pm 3.8	9.8 \pm 2.0	15.0 \pm 3.2

Pour les caractéristiques dispositionnelles annotées de ce symbole : ***, les moyennes des groupes « dispo+ » et « dispo- » sont respectivement différentes de la moyenne de l'ensemble de la population expérimentale ($p < 0.001$).

Parmi les dix caractéristiques dispositionnelles étudiées, sept ont permis de différencier spécifiquement les deux groupes : la qualité de vie mentale, l'utilisation de stratégies de coping orientées vers la pensée positive, la résolution de problème et l'évitement, l'impact du stress mineur et l'intensité des valences positive et négative des humeurs (Tableau 11.1). Le groupe « dispo+ » présentait des scores moyens de qualité de vie mentale, de stratégies de coping de pensée positive, de stratégies de coping de résolution de problème et de valence positive des humeurs plus élevés que le groupe « dispo- ». Le groupe « dispo- » présentait des scores plus importants concernant les stratégies de coping d'évitement, l'impact du stress mineur et la valence négative des humeurs.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes « dispo+ » et « dispo- » concernant les données descriptives liées à l'âge, au sexe, au cycle menstruel, au mode de vie, à l'activité physique et au niveau de diplôme (Tableau 11.2).

Tableau 11.2 – **Données descriptives des groupes « dispo+ » et « dispo- ».**

	Dispo+ <i>n</i> = 15	Dispo- <i>n</i> = 18
Age (années)	35.4 ± 13.6	35.7 ± 14.6
Sexe		
Femmes	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 11
Hommes	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 7
Cycle menstruel		
Phase folliculaire	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3
Phase lutéale	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 4
Inconnu	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 4
Mode de vie		
Sédentaire	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1
Peu actif	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 5
Moyennement actif	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 9
Très actif	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 3
Activité physique hebdomadaire (heures)	2.6 ± 1.9	1.9 ± 2.6
Niveau de diplôme		
CAP, BEP	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 4
Diplôme de l'enseignement supérieur	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 14

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les « dispo+ » et « dispo- » concernant les données descriptives.

Les réponses psychophysiologiques des groupes « dispo+ » et « dispo- » lors des trois situations expérimentales (Ref, TC et TC+S) ont été étudiées selon les trois dimensions du modèle de l'utilisabilité, à savoir la satisfaction, l'efficacité et l'efficience (Tableau 11.3). Ces réponses concernent les indices cardiaques, les scores aux questionnaires situationnels, ainsi que les niveaux de performance aux tâches cognitives.

Tableau 11.3 – Réponses psychophysiologicals moyennes \pm écarts-types des groupes « dispo+ » et « dispo- » pour les trois situations expérimentales.

	Groupes	Ref	TC	TC+S
Dimension satisfaction				
Anxiété	dispo+	25 \pm 3	24 \pm 5	33 \pm 8
	dispo-	31 \pm 6	33 \pm 7	44 \pm 14
Stress perçu	dispo+	7 \pm 5	8 \pm 4	23 \pm 7
	dispo-	12 \pm 7	13 \pm 7	31 \pm 11
Dimension efficience				
Charge cognitive	dispo+	30 \pm 10	52 \pm 7	71 \pm 7
	dispo-	26 \pm 10	53 \pm 11	72 \pm 11
RR_{moyen} (ms)	dispo+	900 \pm 128	917 \pm 103	888 \pm 104
	dispo-	832 \pm 126	842 \pm 120	828 \pm 120
RMSSD (ms)	dispo+	35 \pm 18	44 \pm 20	40 \pm 15
	dispo-	34 \pm 20	42 \pm 21	39 \pm 19
LF (ms ²)	dispo+	1256 \pm 1170	1570 \pm 1210	1361 \pm 1037
	dispo-	953 \pm 681	1385 \pm 965	1302 \pm 669
HF (ms ²)	dispo+	658 \pm 879	896 \pm 819	688 \pm 520
	dispo-	716 \pm 869	872 \pm 1012	810 \pm 749
LF/HF	dispo+	3.12 \pm 3.24	2.75 \pm 2.13	2.86 \pm 2.77
	dispo-	2.35 \pm 1.57	2.42 \pm 1.77	2.55 \pm 1.43
Indice d'entropie	dispo+	3.55 \pm 0.57	4.05 \pm 0.50	3.88 \pm 0.33
	dispo-	3.77 \pm 0.35	3.93 \pm 0.48	3.74 \pm 0.58
Dimension efficacité				
Performance (% de réussite)	dispo+	-	80.4 \pm 10.8	55.3 \pm 9.0
	dispo-	-	73.2 \pm 14.7	53.9 \pm 8.5
Résolution de problème	dispo+	-	5.6 \pm 1.6	5.3 \pm 1.4
	dispo-	-	5.3 \pm 1.5	4.8 \pm 1.3
Pensée positive	dispo+	-	5.2 \pm 2.1	5.6 \pm 1.9
	dispo-	-	4.8 \pm 1.8	4.3 \pm 1.5
Recherche de soutien social	dispo+	-	2.5 \pm 0.8	3.2 \pm 1.4
	dispo-	-	2.9 \pm 1.1	3.6 \pm 1.6
Évitement	dispo+	-	2.3 \pm 0.4	3.1 \pm 0.6
	dispo-	-	3.0 \pm 0.7	4.2 \pm 1.0

Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress, RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »). Les différences significatives sont décrites dans le texte.

Dimension satisfaction

Concernant l'anxiété, des effets principaux du groupe ($F(1, 31) = 14.47, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.32) et de la situation ($F(2, 62) = 29.07, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.48) ont été mis en évidence. Le groupe « dispo- » présentait un niveau global d'anxiété plus important que le groupe « dispo+ » (Tableau 11.3 et Figure 11.1.A). Pour les deux groupes, la situation TC n'a pas généré d'augmentation d'anxiété contrairement à la situation TC+S ($p < 0.001,$

Tableau 11.3 et Figure 11.1.A).

De manière similaire, des effets principaux du groupe ($F(1, 31) = 9.79, p = 0.004, \eta^2$ partiel = 0.24) et de la situation ($F(2, 62) = 83.89, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.73) ont été observés pour le stress perçu. Le groupe « dispo- » présentait un niveau global de stress perçu plus élevé que le groupe « dispo+ » (Figure 11.1.B, Tableau 10.3). Pour les deux groupes, le niveau de stress perçu était similaire entre les situations Ref et TC et a augmenté lors de la situation TC+S ($p < 0.001$, Tableau 11.3 et Figure 11.1.B).

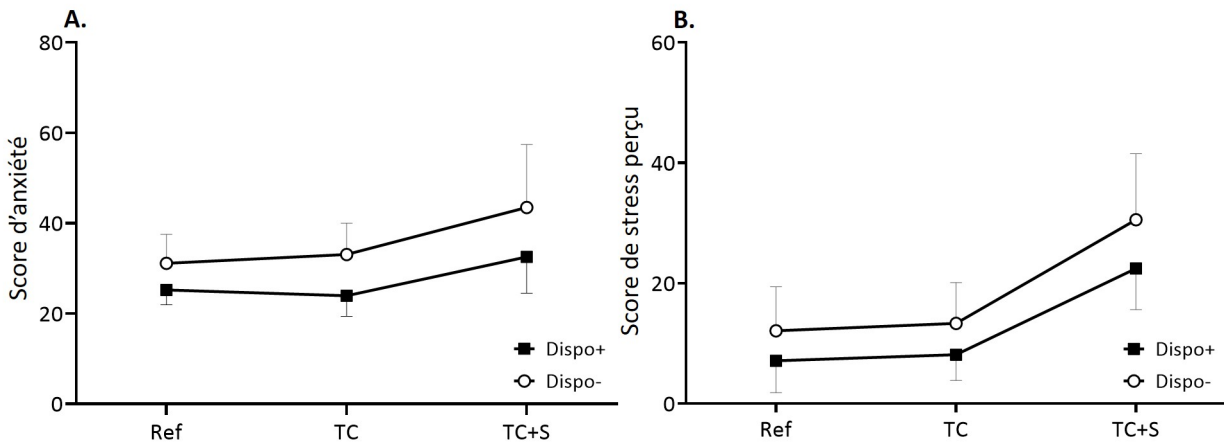


FIGURE 11.1 – Scores moyens d’anxiété (A) et de stress perçu (B), pour les groupes « dispo+ » et « dispo- », lors des trois situations expérimentales. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress. Les barres d’erreur correspondent aux écarts-types. Les différences significatives sont reportées dans le texte.

Dimension efficacité

Pour la charge cognitive, un effet principal de la situation ($F(2, 62) = 189.55, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.86) a été mis en évidence. Pour les deux groupes, le niveau de charge cognitive a augmenté entre les situations Ref et TC ($p < 0.001$, Tableau 11.3) et entre les situations TC et TC+S ($p < 0.001$, Tableau 11.3).

En ce qui concerne les indices cardiaques, un effet principal de la situation a été observé ($F(2, 62) = 9.21, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.30) pour RMSSD. Pour les deux groupes, RMSSD était plus élevé en situation TC et TC+S qu’en situation Ref (respectivement $p < 0.001$ et $p = 0.026$, Tableau 11.3).

Concernant LF, un effet principal de la situation a été mis en évidence ($F(2, 62) = 3.49, p = 0.038, \eta^2$ partiel = 0.10). La puissance LF était plus élevée en situation TC qu’en situation Ref ($p = 0.029$, Tableau 11.3).

Pour HF, un effet principal de la situation a été mis en évidence ($F(2, 62) = 3.59, p = 0.041, \eta^2$ partiel = 0.10). La puissance HF a augmenté entre les situations Ref et TC ($p = 0.029$, Tableau 11.3).

Concernant l’indice d’entropie, un effet principal de la situation a été mis en évidence ($F(2, 62) = 8.04, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.21). Pour les deux groupes le niveau d’entropie a

augmenté entre les situations Ref et TC ($p < 0.001$) et a diminué entre les situations TC et TC+S ($p = 0.044$, Tableau 11.3).

Ainsi, concernant les mesures d'efficacité, seul un effet de la situation expérimentale a été observé, aucun effet de groupe ni d'interaction n'a été mis en évidence.

Dimension efficacité

Rappelons que la dimension efficacité concerne les performances aux tâches cognitives, ainsi que les stratégies de coping mises en œuvre. De ce fait, seules les situations TC et TC+S étaient considérées, puisqu'en situation Ref aucune performance n'était attendue.

Un effet principal de la situation a été mis en évidence ($F(1, 31) = 92.46$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.75) concernant la performance aux tâches cognitives. Pour l'ensemble des groupes, le pourcentage de réussite a diminué entre les situations TC et TC+S (Tableau 11.3).

Pour les stratégies de coping de recherche de soutien social, un effet principal de la situation a été observé ($F(1, 31) = 5.68$, $p = 0.023$, η^2 partiel = 0.16). Pour les deux groupes, le recours à des stratégies de coping orientées vers la recherche de soutien social était plus important en situation TC+S qu'en situation TC (Tableau 11.3).

Des effets principaux du groupe ($F(1, 31) = 19.35$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.38) et de la situation ($F(1, 31) = 62.61$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.67) ont été observés pour les stratégies de coping d'évitement. Les participants du groupe « dispo- » avaient des scores globaux plus importants que les participants du groupe « dispo+ » pour ces stratégies de coping (Tableau 11.3 et Figure 11.2). Pour les deux groupes, le recours à des stratégies de coping orientées vers l'évitement était plus important en situation TC+S qu'en situation TC (Tableau 11.3 et Figure 11.2).

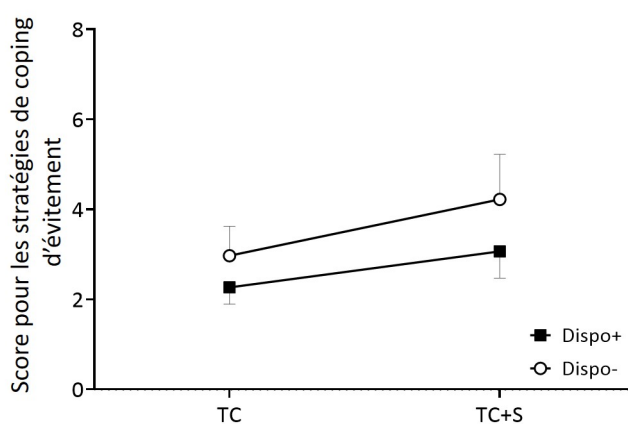


FIGURE 11.2 – Scores moyens des groupes « dispo+ » et « dispo- » pour les stratégies de coping orientées vers l'évitement en situations TC et TC+S. TC : situation de tâches cognitives, TC+S : situation de tâches cognitives et de stress. Les barres d'erreur correspondent aux écarts-types. Les différences significatives sont reportées dans le texte.

11.2 Discussion

Le deuxième objectif de notre étude était de caractériser des typologies d'individus au sein de notre population expérimentale, sur la base de caractéristiques dispositionnelles. Nous avons émis l'hypothèse que les réponses psychophysiologiques des participants lors des différentes situations expérimentales allaient être influencées par leur typologie.

Cette hypothèse reposait sur le modèle transactionnel du stress et sur la variabilité inter-individuelle mise en évidence en ce qui concerne la perception, l'interprétation et la manière de réagir face à une situation donnée (Lazarus & Folkman, 1984; Rivolier, 1989). Cette variabilité pouvant s'expliquer par les caractéristiques dispositionnelles des individus (van Eck et al., 1996; Chida & Hamer, 2008; Kudielka et al., 2009; Lupien et al., 2015; Novais et al., 2016; Soliemanifar et al., 2018), nous avons recueilli certaines de ces caractéristiques à partir de questionnaires en amont de la réalisation du protocole expérimental. Ainsi, nous nous sommes intéressés aux évaluations subjectives des participants concernant leur qualité de vie (Ware et al., 1996), le stress mineur de leur vie quotidienne (Brantley et al., 2007), leurs stratégies de coping habituelles (Carver, 1997) et leurs humeurs le jour de l'expérience (G. Matthews et al., 1990). À partir des analyses de classification, deux typologies de participants ont été distinguées, le groupe que nous avons appelé « dispo- » et le groupe que nous avons appelé « dispo+ ». La typologie « dispo- » était marquée par une qualité de vie mentale ressentie comme faible, des facteurs de stress mineur de la vie quotidienne vécus comme stressants, des stratégies de coping habituellement orientées vers l'évitement et enfin un état marqué par des humeurs plutôt négatives avant de débiter le protocole expérimental. Les participants « dispo+ » se distinguaient par des facteurs de stress mineur de la vie quotidienne vécus comme non stressants, des stratégies de coping habituellement orientées vers la pensée positive et la résolution de problème et un état marqué par des humeurs plutôt positives avant de débiter le protocole expérimental.

En situations de référence (Ref), de tâches cognitives (TC) et de tâches cognitives en conditions stressantes (TC+S), diverses réponses psychophysiologiques ont été considérées afin d'évaluer les effets des typologies selon les trois dimensions du cadre de l'utilisabilité : la satisfaction, l'efficience et l'efficacité (Nielsen, 1993). La satisfaction faisant référence au confort et au plaisir, c'est-à-dire à la manière dont l'individu apprécie son interaction avec l'environnement, nous avons évalué cette dimension à partir de l'anxiété et du stress perçu ressentis par les participants. Une influence de la typologie sur le niveau global de satisfaction a été mise en évidence; les participants du groupe « dispo- » présentaient des niveaux d'anxiété et de stress perçu plus élevés que les participants du groupe « dispo+ » pour l'ensemble des situations expérimentales. Néanmoins, la réactivité au stress des participants n'a pas été influencée par leur typologie puisque la situation TC+S fut à l'origine d'augmentations similaires d'anxiété et de stress perçu pour les deux groupes. L'efficience concerne les ressources dépensées par un individu pour atteindre les objectifs d'une tâche, cette dimension a donc été évaluée à partir des indices cardiaques et de la charge cognitive. Pour ces

marqueurs, les groupes « dispo- » et « dispo+ » ne se sont pas différenciés, quelle que soit la situation expérimentale. Nous ne montrons donc pas d'influence de la typologie concernant le niveau d'efficacité, même lors de la situation de stress. Enfin, l'efficacité réfère à la réalisation des objectifs demandés par la tâche et a donc été évaluée grâce à la performance réalisée et aux stratégies de coping employées par les participants lors des deux situations de tâches cognitives (TC et TC+S). Conformément à leurs caractéristiques dispositionnelles, les participants du groupe « dispo- » se sont majoritairement orientés vers des stratégies de coping d'évitement quelle que soit la situation expérimentale considérée. Néanmoins, indépendamment de la typologie, des réponses similaires ont été observées pour les deux groupes lors de l'ajout de facteurs stressants aux tâches cognitives (TC+S). Ces réponses étaient caractérisées par une mise en place accrue de stratégies de coping pour faire face (Endler & Parker, 1990a; Lazarus, 1993) et une diminution de la performance. Les effets du stress et de l'anxiété sur la cognition sont multiples (Eysenck et al., 2007; Sandi, 2013), ce qui peut expliquer les effets délétères sur la performance aux tâches mobilisant les fonctions exécutives (Schoofs et al., 2008; Arnsten, 2009; Starcke et al., 2016). Dans notre étude, ces effets sont à relativiser par le fait que la nature des tâches cognitives fut modifiée par les facteurs de stress; pour chaque question de la situation TC+S, le temps de réponse était limité et non connu par le participant.

En somme, au regard du modèle de l'utilisabilité, les résultats de la présente étude mettent en évidence que les typologies définies parmi les participants ont principalement influencé leur niveau global de satisfaction durant le protocole expérimental. Néanmoins, ces typologies n'ont pas impacté la réactivité au stress des participants évaluée à partir de différentes réponses psychophysologiques en situation TC+S. Ainsi, il semble pertinent de noter que les caractéristiques dispositionnelles étudiées ne permettent pas d'expliquer la variabilité inter-individuelle concernant les réponses d'anxiété en situation TC+S observée dans l'étude 2.A. En effet, les participants des groupes « dispo- » et « dispo+ » ne correspondent pas aux participants des groupes « répondeurs » et « non-répondeurs ». De plus, pour renforcer ces conclusions nous avons comparé les caractéristiques dispositionnelles des groupes « répondeurs » et « non-répondeurs », aucune différence n'a été mise en évidence. Nous pouvons penser que d'autres caractéristiques dispositionnelles, n'ayant pas été évaluées, soient à l'origine de la variabilité inter-individuelle observée quant aux réponses psychophysologiques, comme par exemple la personnalité (Pruessner et al., 1997; Carver & Connor-Smith, 2010; Soliemanifar et al., 2018) ou les expériences de vie antérieures (Luecken & Lemery, 2004; Lupien et al., 2015). Tel que mentionné dans les travaux de Chida & Hamer (2008), il est également possible que le lien entre caractéristiques dispositionnelles et réponses physiologiques de stress ne puisse être observé que sur des échelles de temps plus longues. Il serait alors intéressant d'étudier les réponses hormonales liées à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (cortisol) en parallèle des régulations autonomes cardiaques.

12.1 Résultats et Discussion

Dans le chapitre 2 (section 2.2 : « Comparaison de deux séries temporelles d'intervalles RR »), nous avons apporté une contribution en traitement du signal permettant de comparer des signaux à partir de leur densité de probabilité ; il s'agit de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler. **Le troisième objectif de notre étude était d'appliquer cette méthode à des données réelles, à savoir les séries temporelles d'intervalles RR recueillies lors des trois situations expérimentales.** Nous avons émis l'hypothèse qu'au-delà de la comparaison des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR, une comparaison de ces séries temporelles allait permettre de discriminer les effets des tâches cognitives et du stress sur les régulations cardiaques des participants.

Ainsi, pour chaque participant la similarité des séries temporelles d'intervalles RR a été calculée à partir de la valeur de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler entre les situations Ref et TC ($\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$) et entre les situations Ref et TC+S ($\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$). Les valeurs moyennes \pm écarts-types obtenues sont les suivantes : 0.25 ± 0.16 pour $\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$ et 0.30 ± 0.18 pour $\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$. Les analyses statistiques ont mis en évidence que ces valeurs étaient respectivement différentes de 0 ($p < 0.0001$ pour les deux) montrant ainsi qu'il existe une dissimilarité entre les séries temporelles d'intervalles RR obtenues en situations Ref et TC et entre celles obtenues en situations Ref et TC+S. Les valeurs $\Delta KL_k^{(Ref,TC)}$ et $\Delta KL_k^{(Ref,TC+S)}$ ont également été comparées afin d'étudier la situation TC par rapport à la situation TC+S. Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

En somme, nos résultats mettent en évidence que la comparaison des séries temporelles d'intervalles RR à partir de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler permet de distinguer les situations TC et TC+S lorsque comparées à la situation Ref. Néanmoins, les effets spécifiques du stress (TC *vs.* TC+S) ne sont pas discriminés. Les résultats de l'étude 2.A ayant mis en évidence des « répondeurs » et « non-répondeurs » concernant les réponses d'anxiété en situation de stress, nous avons réitéré nos analyses en considérant ces deux groupes. Les résultats obtenus sont similaires à ceux concernant la population globale ; la comparaison des séries temporelles n'a pas permis de discriminer la situation TC de la situation TC+S, même pour le groupe des « répondeurs ». Nous émettons l'hypothèse que les effets subtils du stress modéré sur les régulations cardiaques ne puissent pas être appréhen-

dés par une comparaison des séries temporelles d'intervalles RR à partir de leur densité de probabilité. En effet, nous avons montré précédemment que seul le niveau de complexité des signaux cardiaques permettait de caractériser les effets du stress, nous pouvons donc penser que les densités de probabilité n'ont pas été modifiées, expliquant ainsi pourquoi elles ne sont pas discriminées entre les situations TC et TC+S à partir de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler. Il serait alors intéressant d'appliquer cette analyse à une comparaison de signaux recueillis lors de situations de stress plus intense. Néanmoins, la méthode peut présenter des limites car son utilisation requiert des signaux supposés quasi-stationnaires au sens large, ce qui n'est pas nécessairement le cas des signaux physiologiques lorsqu'ils sont de longue durée.

En résumé :

- L'analyse des séries temporelles d'intervalles RR à partir de la méthode RCMSE permet effectivement de faire ressortir l'indice d'entropie multi-échelles comme un indice pertinent pour évaluer le fonctionnement du CAN et la qualité des interconnexions cœur-cerveau.
- Cet indice est sensible aux modifications de l'état psychophysologique des individus, notamment en situation de stress aigu.
- L'évaluation de caractéristiques dispositionnelles n'a pas permis d'expliquer la variabilité inter-individuelle concernant les réponses psychophysologiques en conditions stressantes.
- L'incrément asymptotique de la divergence Kullback-Leibler semble être une méthode intéressante pour comparer des séries temporelles d'intervalles RR, son application doit néanmoins être approfondie afin de déterminer sa capacité à discriminer les effets du stress.

**Étude 3 - Stress aigu
et régulations cardiaques
à l'échelle collective**

Nos précédentes études se sont intéressées aux effets psychophysiologiques du stress à l'échelle individuelle, pourtant les expériences de stress peuvent également être vécues à l'échelle collective. En particulier, les capacités d'empathie d'un individu lui permettent de comprendre et ressentir les émotions, états affectifs ou sensations d'autrui (Hein & Singer, 2008; Zaki & Ochsner, 2012; Decety, 2015; de Waal & Preston, 2017), comme évoqué dans le chapitre 3 (section 3.4 : « Stress collectif, empathie et résonance physiologique »). Cette compréhension et ce partage d'émotions ont été associés à des phénomènes de résonance neuronale et physiologique, c'est-à-dire que des réseaux communs de structures centrales et périphériques sont activés que l'on vive l'émotion ou la sensation à titre individuel ou qu'on la perçoive chez autrui (Levenson & Ruef, 1992; Preston & de Waal, 2002; Harrison et al., 2006; Preston, 2007; Hein et al., 2011).

Peu d'études se sont intéressées au phénomène de résonance des réponses physiologiques de stress (Buchanan et al., 2012; Ebisch et al., 2012; Manini et al., 2013; Engert et al., 2014; Waters et al., 2014; Dimitroff et al., 2017; Waters et al., 2017; Engert et al., 2018, pour des revues : White & Buchanan, 2016; Engert et al., 2019). Ces travaux ont permis de montrer l'existence de cette résonance au niveau des réponses de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Buchanan et al., 2012; Engert et al., 2014, 2018), ou au niveau des réponses autonomes sympathiques au sein de dyades mère-enfant (Ebisch et al., 2012; Manini et al., 2013; Waters et al., 2014, 2017). En étudiant la corrélation entre des séries temporelles d'intervalles RR, Dimitroff et al. (2017) n'ont par contre pas montré de résonance physiologique de stress concernant les régulations cardiaques de participants adultes. Ainsi, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer plus finement les réponses autonomes cardiaques des individus en situation collective.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer les réponses psychophysiologiques de stress à l'échelle collective, et plus précisément les réponses de stress pouvant découler de l'observation d'un tiers confronté à une situation stressante. Notre hypothèse reposait sur la probabilité d'observer une résonance physiologique de stress au niveau de la complexité des régulations cardiaques. Afin d'étudier ces réponses spécifiques, des participants jeunes et en bonne santé ont été confrontés à une situation de stress individuelle suivie d'une situation de stress collective pour laquelle ils avaient soit le rôle de la cible des facteurs stressants, soit le rôle d'observateur. **Un premier objectif** était d'évaluer les impacts de cette situation collective sur les réponses psychologiques, cognitives et physiologiques (indices cardiaques) de ces deux catégories de participants. **Le second objectif** était

de caractériser la nature des réponses autonomes cardiaques des observateurs afin d'identifier un phénomène de résonance physiologique de stress.

15.1 Population

Cent participants (Tableau 15.1) constituant trois groupes expérimentaux, à savoir « targets », « observateurs » et « contrôles », ont été recrutés sur la base du volontariat parmi les étudiants en première année à la faculté des STAPS (sciences et techniques des activités physiques et sportives) de Bordeaux. Les trois groupes sont abordés de manière plus approfondie dans la sous-section 15.2.3 (« Situation de préparation de discours (Prepa) et situation de discours ou de repos (Discours/Repos) »). Les critères d'exclusion à cette étude étaient les suivants : maladies cardiovasculaires, inflammations sévères telles que l'arthrite, troubles psychologiques, prise de médicaments influençant le système cardiovasculaire tels que des antidépresseurs, des antipsychotiques, des antihypertenseurs ou des psychotropes.

Tableau 15.1 – **Données descriptives de la population expérimentale.**

	Targets <i>n</i> = 28	Observateurs <i>n</i> = 54	Contrôles <i>n</i> = 18
Age (années)	18.2 ± 0.7	18.2 ± 1.0	18.4 ± 1.0
Sexe			
Femmes	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 10
Hommes	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 8
Cycle menstruel			
Phase folliculaire	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 2
Phase lutéale	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 5
Inconnu	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 3
Contraceptif oral	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 3
Activité physique hebdomadaire (heures)	7.5 ± 2.6	7.6 ± 5.1	7.9 ± 3.3
Fumeurs	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1
Niveau de diplôme			
Baccalauréat	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 18
BTS	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0
Indice de masse corporelle (kg/m²)	21.5 ± 2.3	21.6 ± 1.9	21.5 ± 2.4

Les participants ont reçu pour consignes d'éviter la consommation d'alcool et de boissons caféinées durant les douze heures précédant l'expérience ainsi que de s'abstenir d'activité physique intense. Il leur fut demandé de réaliser une nuit de sommeil habituelle la veille, et de manger au moins deux heures avant le début de l'expérience. Enfin, chaque participant

s'est vu proposer l'accès aux toilettes juste avant l'expérience (Laborde et al., 2017).

15.2 Protocole expérimental

La veille de l'expérience, les participants ont complété un questionnaire évaluant leur trait d'empathie (*cf.* section 15.3 : « Questionnaires psychologiques »).

Le jour de l'expérience, les participants se sont rendus au laboratoire afin d'effectuer le protocole expérimental qui était réalisé entre 9 heures et 12 heures. Pour une même session expérimentale, trois participants étaient convoqués. Les participants ont signé un consentement éclairé, ont été équipés d'un cardiofréquencemètre et ont été informés brièvement quant au déroulé du protocole.

Les trois participants de chaque session expérimentale ont été installés en position assise, chacun face à un ordinateur. Les participants ne se voyaient pas et ont reçu pour consigne de ne plus communiquer entre eux pour la suite de l'expérience. Le protocole (Figure 15.1) comprenait cinq situations expérimentales réalisées dans cet ordre : une situation de référence (Ref), une première situation de tâches cognitives (TC1), une situation de préparation de discours (Prepa), une situation de discours pour les participants « targets » et « observateurs » ou de repos pour les participants « contrôles » (Discours/Repos) et une seconde situation de tâches cognitives (TC2).

15.2.1 Situation de référence (Ref)

Cette situation d'une durée de six minutes avait pour objectif le recueil de données cardiaques de référence en condition de repos physique et cognitif. Pour cette raison, il fut demandé aux participants de regarder un film choisi dans le but d'être émotionnellement neutre (*L'odyssée des baleines à bosses*, Ross Isaacs, Stan Esecson, 2011).

15.2.2 Situations de tâches cognitives (TC1 et TC2)

Durant les situations TC1 et TC2 de durées respectives de six et trois minutes, les participants ont réalisé des tâches *n*-back. Dans ce type de tâche, de brefs stimuli sont succinctement présentés au participant. Dans le cadre de notre protocole, des chiffres de 0 à 9 ont été présentés sur l'écran dans un ordre aléatoire. Pour chaque stimulus, le participant doit décider s'il s'agit du même que celui présenté deux (tâche 2-back) ou trois fois (tâche 3-back) auparavant. La tâche *n*-back requiert une mise à jour constante de la mémoire de travail (Unsworth & Engle, 2007) et implique notamment la région préfrontale du cerveau (Fletcher & Henson, 2001).

En situation TC1, les participants ont réalisé quatre blocs de stimuli : deux blocs d'entraînement avec feedbacks, soit un bloc 2-back suivi d'un bloc 3-back, et deux blocs expérimentaux sans feedback, soit à nouveau un bloc 2-back suivi d'un bloc 3-back. Les blocs d'entraînement comprenaient 12 stimuli et les blocs expérimentaux en comprenaient 24. Chaque stimulus était présenté pendant 500 ms et l'intervalle entre les stimuli était de 2750

ms (Schoofs et al., 2008). La probabilité d'obtenir le même stimulus que n affichages auparavant était de 33 %. Pour répondre, les participants devaient appuyer sur les touches M et N du clavier, la touche M lorsque le stimulus était le même que celui présenté n affichages auparavant et la touche N lorsque le stimulus était différent. Afin d'évaluer les effets de notre protocole de stress sur la mémoire de travail, les participants ont réalisé une seconde situation de tâches cognitives (TC2) 25 minutes après le début de l'exposition au stress (Dickerson & Kemeny, 2004; Schoofs et al., 2008). Cette situation comprenait uniquement deux blocs expérimentaux, soit un bloc 2-back suivi d'un bloc 3-back.

Pour les situations TC1 et TC2, les performances des participants ont été analysées pour chaque bloc expérimental (2-back et 3-back) ; le pourcentage de bonnes réponses et le temps de réaction moyen ont été calculés. Les deux premiers stimuli pour le 2-back et les trois premiers pour le 3-back n'ont pas été inclus dans les calculs. Les tâches cognitives ont été construites sur la plateforme en ligne PsyToolkit (réalisée par le professeur Gijsbert Stoet).

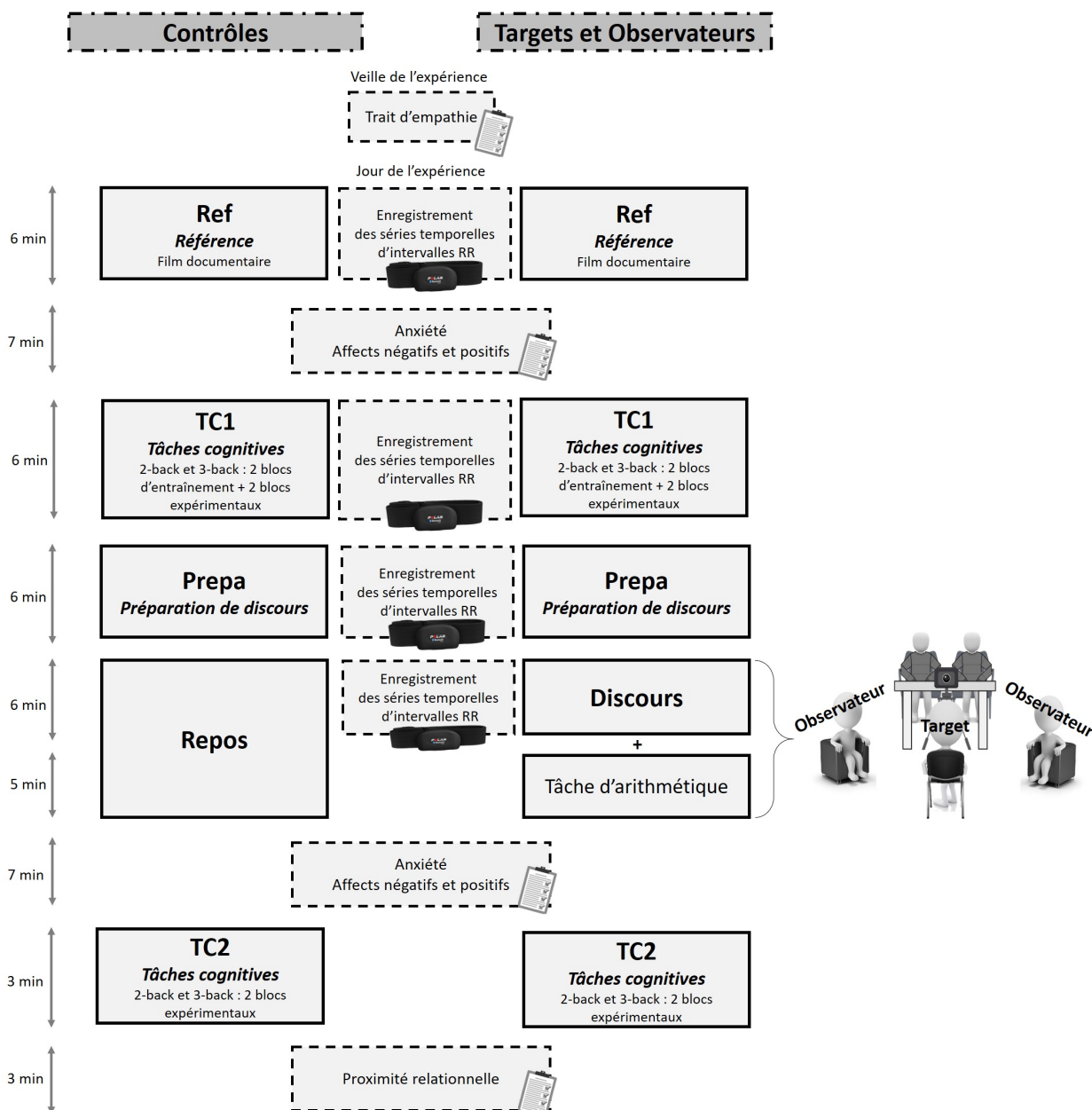


FIGURE 15.1 – Déroulé du protocole expérimental.

15.2.3 Situation de préparation de discours (Prepa) et situation de discours ou de repos (Discours/Repos)

Les participants ont réalisé un TSST (« trier social stress test », Kirschbaum et al., 1993) modifié. Le TSST est une tâche de laboratoire standardisée largement reconnue pour ses capacités d'induction de stress (Dickerson & Kemeny, 2004). Concernant les recherches sur le stress empathique et la résonance physiologique, ce protocole a été majoritairement employé (Engert et al., 2018). Le TSST consiste en une période d'anticipation durant laquelle les participants préparent une prise de parole (un discours) sur un thème qui leur a été énoncé. Cette période est suivie par la réalisation de ce discours et par une tâche d'arithmétique, ces deux dernières tâches étant réalisées en présence d'un comité et prétendument filmées. Les membres du comité sont formés pour agir avec une attitude neutre afin d'éviter tout engagement social ou rétroaction positive, créant ainsi une menace d'évaluation sociale (Kirschbaum et al., 1993; Dickerson & Kemeny, 2004; Birkett, 2011).

Suite à la situation TC1, les participants ont été informés qu'ils allaient devoir réaliser une situation de discours filmée en présence d'un comité. Compte tenu de la spécificité de notre population, le thème suivant leur a été donné : « décrivez les raisons de votre présence à la faculté des STAPS ainsi que le parcours et projet professionnel que vous envisagez ». Les participants ont préparé ce discours durant six minutes (situation Prepa) à l'aide d'un papier et d'un crayon.

Pour la situation suivante (Discours/Repos), des rôles ont été attribués aux participants et ont ainsi permis de distinguer les trois groupes expérimentaux mentionnés précédemment (« targets », « observateurs » et « contrôles », Tableau 15.1).

Concernant les « targets » et « observateurs », parmi les trois participants d'une même session expérimentale, deux recevaient le rôle « d'observateur » et un recevait le rôle de « target » pour la situation de discours. Pour ce faire, à la fin de la situation Prepa les trois participants ont été informés que seul l'un d'entre eux, tiré au sort, effectuerait la situation de discours et que les deux autres devraient seulement l'observer. Afin de simplifier le design expérimental déjà complexe, nous avons attribué le rôle de « target » uniquement aux participants de sexe masculin. Le comité et la caméra ont alors été introduits dans la pièce. Le comité était systématiquement mixte et constitué de deux membres entraînés. Le participant « target » a réalisé son discours durant six minutes. Notons que le protocole TSST inclut des questions que le comité peut poser au participant s'il s'arrête de parler à deux reprises avant la fin du temps imparti. Le discours a ensuite été suivi par 5 minutes durant lesquelles il fut demandé au participant de soustraire de manière séquentielle le nombre 13 à partir de 1022. Le comité a ensuite quitté la pièce et les participants ont retrouvé leur place initiale devant l'écran d'ordinateur pour effectuer la situation expérimentale suivante (TC2). Comme mentionné dans le Tableau 15.1, 28 participants avaient le rôle de « target » et 54 participants avaient le rôle « d'observateur ». Deux participants « targets » ont été observés uniquement par un participant au lieu de deux, le troisième ne s'étant pas présenté à la session expérimentale.

Concernant les participants « contrôles » (Tableau 15.1), le discours et la tâche d'arithmétique n'ont été réalisés par aucun des trois participants d'une même session expérimentale. Suite à la situation Prepa, les trois participants ont été informés du fait qu'ils n'effectueraient pas la situation Discours mais qu'ils auraient une situation de repos de onze minutes durant laquelle ils avaient un accès libre à leur ordinateur.

15.3 Questionnaires psychologiques

La veille de l'expérience, les participants ont complété un questionnaire concernant leur trait d'empathie, appelé IRI (« interpersonal reactivity index », Davis, 1980, 1983, version française : Gilet et al., 2013). Ce questionnaire est fondé sur une approche multidimensionnelle de l'empathie, il comprend 28 items séparés en 4 échelles (7 items par échelles) : l'adaptation contextuelle (« perspective taking »), le souci empathique (« empathic concern »), la détresse personnelle (« personal distress ») et la fantaisie (« fantasy »). L'adaptation contextuelle évalue la tendance à adopter spontanément le point de vue des autres. Le souci empathique évalue la tendance à ressentir de la compassion, à se soucier des autres qui vivent de la souffrance. La détresse personnelle évalue la tendance à vivre de l'inconfort ou de l'anxiété quand on est le témoin des expériences négatives des autres. Enfin, la fantaisie évalue la mesure dans laquelle les individus s'identifient aux personnages fictifs de livres, de films ou de pièces de théâtre. Pour chaque item, les réponses étaient données sur une échelle de 5 points allant de « ne me décrit pas bien » à « me décrit très bien », engendrant ainsi un score pouvant aller de 0 à 28 pour chaque échelle. Le questionnaire IRI et sa cotation sont présentés en annexe 11.

Les niveaux d'anxiété et d'affects négatifs et positifs des participants ont été recueillis suite aux situations Ref et Discours/Repos. Pour l'anxiété, les participants ont complété l'échelle situationnelle du STAI-Y (Spielberger, 1983; Gauthier & Bouchard, 1993). Ce questionnaire a été introduit dans l'étude 2 (section 9.3 : « Questionnaires psychologiques »). Pour mesurer les affects négatifs et positifs, le PANAS fut utilisé (« positive and negative affect schedule », Watson et al., 1988, version française : Gaudreau et al., 2006). Le PANAS se constitue de 20 items, 10 pour les affects négatifs et 10 pour les affects positifs. Chaque item correspond à un adjectif (ex. honteux(se), bouleversé(e), intéressé(e), enthousiaste) pour lequel le participant doit indiquer dans quelle mesure il correspond à son ressenti, sur une échelle de 5 points allant de « très peu ou pas du tout » à « extrêmement ». Les scores peuvent aller de 10 à 50 pour chaque échelle. Le PANAS et sa cotation sont présentés en annexe 12.

Enfin, suite à la situation TC2 chaque participant a évalué sa proximité relationnelle avec chacun des deux autres participants de la session expérimentale à partir d'une échelle intitulée « Inclusion of other in the self scale » (Aron et al., 1992). Les participants voyaient sept paires de cercles allant du simple toucher au chevauchement presque complet. Dans chaque paire, un des cercles était étiqueté « soi » et le deuxième cercle était étiqueté « l'autre ». Les participants devaient choisir la paire de cercles qui décrivait le mieux leur relation avec l'autre. Le score

peut varier de 1 (pas de chevauchement) à 7 (chevauchement le plus important), en fonction de la paire de cercles choisie. L'échelle « Inclusion of other in the self scale » et sa cotation sont présentées en annexe 13.

15.4 Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été recueillies en situations Ref, TC1, Prepa et Discours/Repos durant six minutes. Les données cardiaques n'ont pas été considérées durant la tâche d'arithmétique afin de limiter les effets d'habituement à la situation de stress (notamment chez les « observateurs »). De ce fait, les six premières minutes de la situation de repos ont également été considérées chez les participants « contrôles ». Les données cardiaques n'ont pas été enregistrées en situation TC2 du fait de sa trop courte durée.

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été enregistrées à l'aide d'une ceinture cardiofréquencemètre de type Polar H10 (Polar Electro Oy, Finland, 1000 Hz), reliée par bluetooth à l'application Heart Rate Variability Logger (A.S.M.A. B.V, Marco Altini), de manière similaire aux études précédentes.

Les séries temporelles ont été exportées pour être analysées à partir du logiciel Matlab (Matworks, Natick MA, USA). Comme décrit dans le chapitre 2 (section 2.1 « Extraction de signatures »), des analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires ont été effectuées afin de calculer les indices cardiaques suivants : RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie. Les trois premières échelles de temps ont été considérées pour le calcul de l'indice d'entropie effectué à partir de la méthode RCMSE appliquée aux séries temporelles d'intervalles RR prétraitées par la méthode EMD.

15.5 Analyses statistiques

Les moyennes et écarts-types ont été calculés pour les indices cardiaques (RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie), pour les scores aux différents questionnaires psychologiques et pour les performances aux tâches cognitives. Les effets du groupe et des situations expérimentales ont été évalués à partir de modèles ANOVAs mixtes, suivis de comparaisons multiples (tests de Tukey). Le seuil de significativité considéré pour les analyses statistiques était de 0.05. Les tailles d'effet ont été estimées à partir de l'êta carré partiel (η^2 partiel).

Pour les données psychologiques (scores aux questionnaires), des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet (« targets » *vs.* « observateurs » *vs.* « contrôles ») et le facteur « temps » en intra-sujet (Post-Ref *vs.* Post-Discours/Repos) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : score d'anxiété, score d'affects négatifs et score d'affects positifs. Le temps « Post-Ref » évoque les questionnaires complétés après la situation Ref et le temps « Post-Discours/Repos » ceux complétés après la situation Discours/Repos.

Pour les données cognitives (performances aux tâches cognitives), des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet (« targets » *vs.* « observateurs » *vs.* « contrôles ») et le facteur « situation » en intra-sujet (TC1 *vs.* TC2) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : pourcentage de réussite au 2-back, pourcentage de réussite au 3-back, temps de réaction au 2-back et temps de réaction au 3-back. Les données cognitives de cinq participants n’ont pas été incluses (un dans le groupe des « targets », trois dans le groupe des « observateurs » et un dans le groupe des « contrôles ») car ces participants ont révélé ne pas avoir compris la tâche et ont toujours appuyé sur la même touche.

Pour les données physiologiques (indices cardiaques), des ANOVAs avec le facteur « groupe » en inter-sujet (« targets » *vs.* « observateurs » *vs.* « contrôles ») et le facteur « situation » en intra-sujet (Ref *vs.* TC1 *vs.* Prepa *vs.* Discours/Repos) ont été réalisées pour les variables dépendantes suivantes : RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF et indice d’entropie. Les données cardiaques étaient manquantes pour quatre des participants (un « target », deux « observateurs » et un « contrôle »), le dispositif d’enregistrement n’ayant pas fonctionné.

Après avoir identifié quel(s) indice(s) cardiaque(s) caractérisai(en)t la réponse physiologique de stress des « targets » et des « observateurs » en situation Discours, les facteurs influençant spécifiquement la réponse des « observateurs » ont été explorés. En effet, ces derniers n’étant pas directement confrontés à la situation stressante de discours, nous avons émis l’hypothèse que leur réponse physiologique pouvait dépendre de celle du participant « target » observé (phénomène de résonance lié à l’empathie), de la proximité relationnelle qu’ils estimaient avoir avec ce participant « target », mais également de leur propre réponse lors de la situation précédente d’anticipation de stress (Prepa). Ces variables prédictives ont donc été considérées afin de modéliser la réponse des « observateurs » grâce à un modèle linéaire :

$$\Delta\text{Prepa-Discours « observateurs »} \sim \Delta\text{Prepa-Discours « targets »} + \text{Proximité relationnelle} + \Delta\text{TC1-Prepa « observateurs »}$$

Le $\Delta\text{Prepa-Discours}$ et le $\Delta\text{TC1-Prepa}$ correspondent respectivement aux variations (exprimées en pourcentage) de l’indice cardiaque entre les situations Prepa et Discours et entre les situations TC1 et Prepa.

Enfin, des analyses de corrélation (coefficient de corrélation de Pearson) ont été effectuées afin d’évaluer le lien entre les réponses cardiaques des « observateurs » en situation Discours et les scores qu’ils ont obtenus à chacune des quatre échelles du questionnaire de trait d’empathie.

Les analyses ont été réalisées sur le logiciel R (R Core Team (2019). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Données psychologiques

Concernant l'anxiété, une interaction significative groupe \times temps a été mise en évidence ($F(2, 97) = 26.62, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.35). Comme illustré en Figure 16.1.A, le niveau d'anxiété ne différait pas entre les groupes au début de l'expérience (Post-Ref, « targets » : 27 ± 5 , « observateurs » : 30 ± 6 , « contrôles » : 26 ± 4). Néanmoins, seuls les « targets » et les « observateurs » ont manifesté une augmentation de leur niveau d'anxiété à la fin de l'expérience (Post-Discours/Repos, « targets » : $48 \pm 10, p < 0.0001$, « observateurs » : $42 \pm 3, p < 0.0001$) et se distinguaient donc des « contrôles » (Post-Discours/Repos, 27 ± 4 , Figure 16.1.A).

Pour les affects négatifs, une interaction significative groupe \times temps a également été mise en évidence ($F(2, 97) = 3.76, p = 0.027, \eta^2$ partiel = 0.07, Figure 16.1.B). Au début de l'expérience, les groupes présentaient des niveaux d'affects négatifs similaires (Post-Ref, « targets » : 14 ± 4 , « observateurs » : 14 ± 4 , « contrôles » : 11 ± 1). Néanmoins, seuls les « targets » et les « observateurs » ont manifesté une augmentation de leur niveau d'affects négatifs à la fin de l'expérience (Post-Discours/Repos, « targets » : $20 \pm 7, p < 0.0001$, « observateurs » : $18 \pm 7, p < 0.0001$) et se distinguaient donc des « contrôles » (Post-Discours/Repos, 12 ± 2 , Figure 16.1.B).

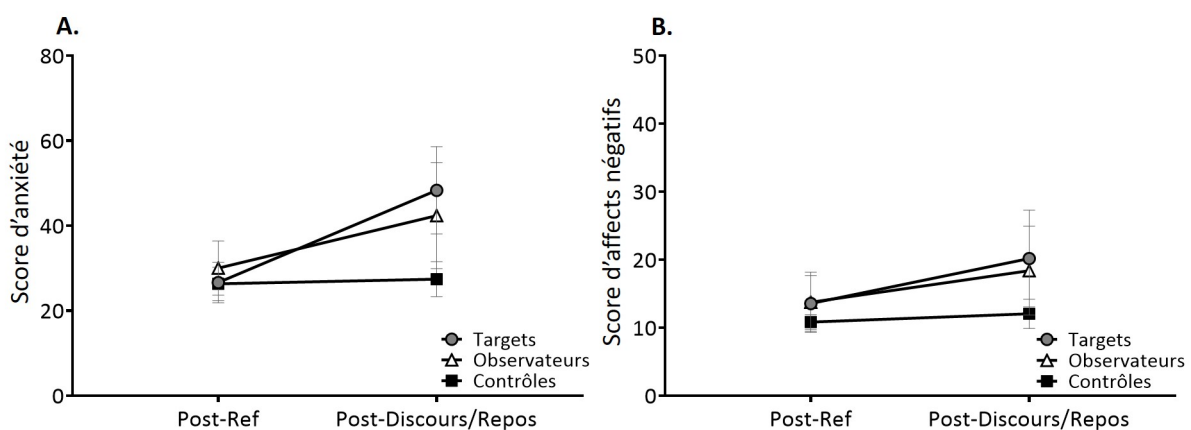


FIGURE 16.1 – Évolution des scores moyens d'anxiété (A) et d'affects négatifs (B) des « targets », « observateurs » et « contrôles » entre le début et la fin de l'expérience. Post-Ref : après la situation de référence, Post-Discours/Repos : après la situation de discours pour les « targets » et « observateurs » et après la situation de repos pour les « contrôles ». Les barres d'erreur correspondent aux écarts-types. Les différences significatives sont indiquées dans le texte.

Enfin, aucun effet n'a été mis en évidence en ce qui concerne les affects positifs (« targets » : 29 ± 8 en Post-Ref, 28 ± 6 en Post-Discours/Repos, « observateurs » : 28 ± 7 en Post-Ref, 30 ± 5 en Post-Discours/Repos, « contrôles » : 27 ± 7 en Post-Ref, 30 ± 6 en Post-Discours/Repos).

En résumé, la situation Discours a induit des réponses psychologiques de stress, à la fois chez les participants qui ont réalisé le discours (« targets ») et chez les participants qui les ont observés (« observateurs »). Notons néanmoins qu'en ce qui concerne l'anxiété, elle était moins élevée pour les « observateurs » que pour les « targets » à la fin de l'expérience ($p = 0.04$).

Données cognitives

Les performances aux tâches cognitives (TC1 et TC2), à savoir les moyennes \pm écarts-types des temps de réaction et des pourcentages de réussite au 2-back et au 3-back, sont présentées dans le Tableau 16.1, pour les trois groupes de participants.

Un effet significatif principal du temps a été mis en évidence pour le pourcentage de réussite au 2-back ($F(1, 92) = 9.66$, $p = 0.003$, η^2 partiel = 0.10), le pourcentage de réussite au 3-back ($F(1, 92) = 11.83$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.11) et le temps de réaction au 3-back ($F(1, 92) = 5.26$, $p = 0.024$, η^2 partiel = 0.05).

Pour l'ensemble des groupes, les performances aux tâches cognitives se sont améliorées entre les situations TC1 et TC2 (Tableau 16.1). La situation de discours n'a donc pas induit d'effet spécifique sur les performances cognitives des « targets » et des « observateurs ».

Tableau 16.1 – Performances des participants aux tâches cognitives des situations TC1 et TC2.

	2-back		3-back	
	Réussite (%)	TR (ms)	Réussite (%)	TR (ms)
Targets				
TC1	86.4 ± 9.8	1018 ± 228	73.0 ± 19.9	1153 ± 257
TC2	88.2 ± 11.2	1018 ± 225	80.3 ± 11.6	1092 ± 229
Observateurs				
TC1	80.7 ± 14.8	1091 ± 228	76.6 ± 12.4	1249 ± 297
TC2	87.5 ± 13.8	1057 ± 243	78.5 ± 14.9	1179 ± 292
Contrôles				
TC1	88.0 ± 7.7	1038 ± 210	78.2 ± 10.4	1230 ± 220
TC2	91.2 ± 8.6	1043 ± 303	83.8 ± 7.7	1088 ± 257

TR : temps de réaction, TC : tâches cognitives. Pour l'ensemble des groupes, les pourcentages de réussite au 2-back et au 3-back ont augmenté entre TC1 et TC2 et le temps de réaction au 3-back a diminué.

Données physiologiques

Les moyennes \pm écarts-types des indices cardiaques (RR_{moyen} , RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie) pour les situations de référence (Ref), de tâches cognitives (TC1), de préparation de discours (Prepa) et de discours ou de repos (Discours/Repos) sont présentées dans le Tableau 16.2 pour les trois groupes de participants.

Tableau 16.2 – Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR recueillies durant les situations expérimentales chez les trois groupes de participants.

	Ref	TC1	Prepa	Discours/Repos
RR_{moyen} (ms)				
Targets	859 \pm 149	840 \pm 140	761 \pm 110	819 \pm 133
Observateurs	867 \pm 142	854 \pm 132	774 \pm 119	812 \pm 134
Contrôles	850 \pm 100	842 \pm 84	765 \pm 100	842 \pm 87
RMSSD (ms)				
Targets	50 \pm 22	51 \pm 22	44 \pm 20	52 \pm 19
Observateurs	53 \pm 25	54 \pm 24	46 \pm 22	51 \pm 25
Contrôles	56 \pm 28	58 \pm 24	46 \pm 14	58 \pm 20
LF (ms²)				
Targets	1919 \pm 1354	1882 \pm 1582	2048 \pm 1622	2314 \pm 1483
Observateurs	1863 \pm 1387	1764 \pm 1090	1966 \pm 1423	1922 \pm 1210
Contrôles	1886 \pm 1192	2025 \pm 966	2129 \pm 1000	2342 \pm 982
HF (ms²)				
Targets	1188 \pm 850	1199 \pm 876	1036 \pm 847	1246 \pm 715
Observateurs	1411 \pm 1195	1311 \pm 1070	1133 \pm 979	1335 \pm 1156
Contrôles	1416 \pm 1116	1597 \pm 1135	1228 \pm 700	1458 \pm 1031
LF/HF				
Targets	1.84 \pm 0.83	1.76 \pm 0.81	2.41 \pm 1.27	2.12 \pm 1.00
Observateurs	1.89 \pm 1.27	1.71 \pm 0.90	2.35 \pm 1.52	1.92 \pm 0.97
Contrôles	1.99 \pm 1.35	2.09 \pm 1.69	2.41 \pm 1.49	2.33 \pm 1.53
Indice d'entropie				
Targets	3.81 \pm 0.35	4.07 \pm 0.26	3.85 \pm 0.31	3.82 \pm 0.46
Observateurs	3.83 \pm 0.36	4.08 \pm 0.25	3.81 \pm 0.37	3.82 \pm 0.51
Contrôles	3.89 \pm 0.35	4.11 \pm 0.19	3.70 \pm 0.41	4.08 \pm 0.21

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été recueillies en situations Ref (référence), TC1 (tâches cognitives), Prepa (préparation de discours) et Discours/Repos, chaque situation durait environ six minutes. RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »). Les différences significatives sont décrites dans le texte.

Un effet significatif principal de la situation a été mis en évidence pour le RR_{moyen} ($F(2.08, 193.17) = 29.50$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.24). Pour l'ensemble des groupes, le RR_{moyen} a diminué en situation Prepa ($p < 0.0001$) puis a augmenté en situation Discours/Repos ($p < 0.0001$, Tableau 16.2).

Un effet significatif principal de la situation a également été mis en évidence pour l'indice RMSSD ($F(2.71, 251.98) = 13.54$, $p < 0.001$, η^2 partiel = 0.13). Pour l'ensemble des

groupes, RMSSD a diminué en situation Prepa ($p < 0.0001$) puis a augmenté en situation Discours/Repos ($p < 0.0001$, Tableau 16.2).

Un effet significatif principal de la situation a été mis en évidence pour la puissance HF ($F(2.77, 257.89) = 5.28, p = 0.002, \eta^2$ partiel = 0.05). Pour l'ensemble des groupes, la puissance HF a diminué en situation Prepa ($p = 0.004$) puis a augmenté en situation Discours/Repos ($p = 0.013$, Tableau 16.2).

Un effet significatif principal de la situation a été mis en évidence pour le rapport LF/HF ($F(2.84, 264.32) = 8.62, p < 0.001, \eta^2$ partiel = 0.09). Pour l'ensemble des groupes, le rapport LF/HF a augmenté en situation Prepa ($p < 0.001$, Tableau 16.2).

Enfin, une interaction significative groupe \times situation a été mise en évidence pour le niveau d'entropie cardiaque ($F(4.81, 223.67) = 3.21, p = 0.009, \eta^2$ partiel = 0.07). Comme illustré en Figure 16.2, l'indice d'entropie a augmenté en situation TC1 ($p < 0.0001$) et a diminué en situation Prepa ($p < 0.0001$) pour l'ensemble des groupes. En situation Discours/Repos, les participants « contrôles » se distinguaient des participants « targets » et « observateurs » (respectivement $p = 0.040$ et $p = 0.016$). Le niveau d'entropie a augmenté seulement pour les participants « contrôles » entre la situation Prepa et la situation Discours/Repos ($p < 0.001$), ce niveau étant resté faible (similaire à la situation Prepa) pour les « targets » et pour les « observateurs » (Tableau 16.2 et Figure 16.2).

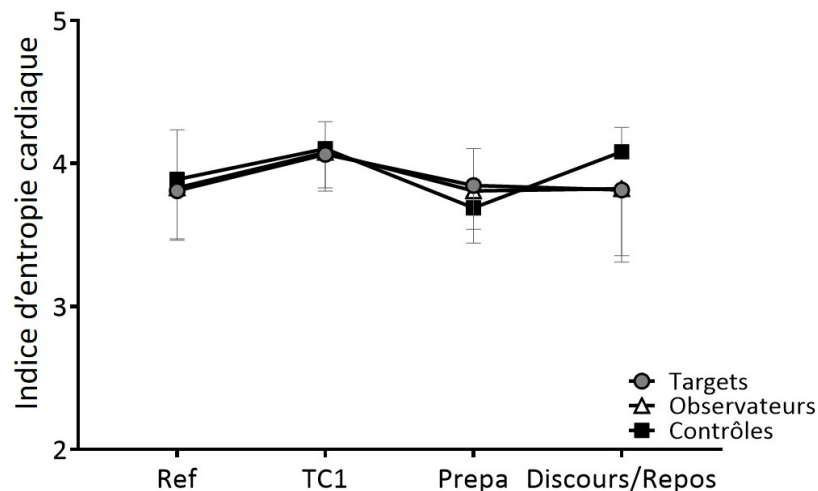


FIGURE 16.2 – Évolution des indices d'entropie moyens des « targets », « observateurs » et « contrôles » entre les situations expérimentales. Ref : situation de référence, TC1 : situation de tâches cognitives, Prepa : situation de préparation de discours, Discours/Repos : situation de discours pour les « targets » et « observateurs » et situation de repos pour les « contrôles ». Les barres d'erreurs correspondent aux écarts-types. Les différences significatives sont indiquées dans le texte.

Les indices cardiaques ont mis en évidence des réponses physiologiques de stress liées à la situation de préparation de discours pour l'ensemble des groupes. Néanmoins, la situation de discours a eu un effet spécifique sur l'indice d'entropie, et ce, chez les « targets » comme chez les « observateurs ».

Résonance physiologique

Puisque l'entropie est restée diminuée chez les « observateurs » en situation Discours alors qu'ils n'étaient pas directement impliqués dans la tâche, l'objectif était d'étudier les facteurs pouvant influencer cette réponse.

Pour ce faire, un modèle linéaire a été construit avec la réponse d'entropie (Δ Prepa-Discours) des « observateurs » en variable dépendante et la réponse d'entropie des « targets » (Δ Prepa-Discours), la réponse d'entropie des « observateurs » en situation Prepa (Δ TC1-Prepa) et la proximité relationnelle entre les « observateurs » et les « targets » en variables prédictrices.

Ce modèle s'est révélé significatif ($F(3, 46) = 11.84, p < 0.0001, R^2 = 0.44$). Un effet de la réponse d'entropie des « targets » a été mis en évidence ($p = 0.009$); la réponse d'entropie des « observateurs » était positivement associée à la réponse d'entropie des « targets » ce qui suggère un phénomène de résonance. De plus, un effet de la proximité relationnelle ($p < 0.001$) a été montré; des diminutions importantes de l'entropie des « observateurs » entre les situations Prepa et Discours étaient associées à des proximités relationnelles importantes avec les « targets ». Un effet de la réponse d'entropie des « observateurs » en situation Prepa a été mis en évidence ($p < 0.001$); une diminution d'entropie importante entre la situation TC1 et Prepa était associée à une augmentation importante entre les situations Prepa et Discours.

Enfin, le lien entre trait d'empathie et réponse d'entropie en situation de discours a été examiné. Pour cela, des analyses de corrélation ont été effectuées entre les réponses d'entropie des « observateurs » et les scores obtenus aux quatre échelles du questionnaire d'empathie (adaptation contextuelle, souci empathique, détresse personnelle et fantaisie). Aucune relation n'a été mise en évidence.

L'objectif de cette étude était d'appréhender l'impact du stress sur les régulations psychophysiologiques de participants jeunes et sains à l'échelle collective. Concrètement, le but était d'évaluer les répercussions non seulement sur l'individu directement confronté à une situation stressante, mais également sur celui qui observait ce dernier sans être personnellement impliqué dans la situation. Notre hypothèse reposait sur la probabilité d'observer une modification de la complexité des régulations cardiaques de ces individus.

Nos résultats mettent en évidence que la situation de stress, créée par le fait de devoir effectuer un discours devant une audience, a non seulement influencé les réponses émotionnelles et affectives des participants ciblés (« targets »), mais également celles des participants les observant (« observateurs »). En effet, des augmentations des niveaux d'anxiété et d'affects négatifs ont été observées pour les deux groupes de participants. Ces réponses suggèrent que les émotions et affects des « targets » ont été partagées, voire transmises aux « observateurs ». Cette « contagion » n'est pas surprenante, des auteurs ayant montré que peu importe à quel point les individus se perçoivent comme des entités autonomes, leurs émotions et états affectifs sont liés à ceux de leurs semblables, ce qui permettrait de faciliter la coordination et la connexion sociales (Batson, 1990; Hatfield et al., 1994; Preston & de Waal, 2002; Hatfield et al., 2007; Butler, 2011). Ce partage d'expériences émotionnelles et affectives repose sur la capacité d'empathie inhérente à l'Homme, c'est-à-dire le processus par lequel un individu infère l'état d'un autre en générant un état similaire dans le soi (Preston & de Waal, 2002; Gallese, 2003; Gallese et al., 2004; de Vignemont & Singer, 2006; Adolphs, 2009; Singer & Lamm, 2009).

Physiologiquement, la situation de tâches cognitives (TC1) fut à l'origine d'une augmentation du niveau d'entropie cardiaque multi-échelles pour l'ensemble des participants. Ces résultats confirment une nouvelle fois que la sollicitation des fonctions exécutives est à l'origine d'une augmentation de la complexité au niveau des régulations cardiaques, en accord avec le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000, 2009) et avec les résultats de nos études précédentes. Durant la situation de préparation de discours, pour laquelle les participants ne savaient pas encore à quel groupe ils appartenaient (« targets », « observateurs » ou « contrôles »), une activation sympathique et une inhibition parasympathique ont été observées. Ces réponses sont assez classiques d'une augmentation du niveau de stress liée à l'anticipation d'une situation potentiellement stressante (Zandara et al., 2017; Pulopulos et al., 2018). De manière concomitante, nous avons observé une diminution du niveau d'entropie

cardiaque. Ce résultat permet de penser que le stress induit par cette situation de préparation de discours a engendré une diminution des interconnexions des structures impliquées au sein du CAN, telle que nous l'avions montrée lors de notre étude 2 visant à caractériser les réponses psychophysiologiques de participants lors d'une situation individuelle de stress aigu. En situation Discours, durant laquelle seuls les participants « targets » étaient directement confrontés aux facteurs stressants, à la fois les « targets » et les « observateurs » ont maintenu un niveau d'entropie diminué. Il s'agit d'un résultat majeur de cette étude 3. En effet, même si nous pouvions nous attendre à un maintien d'une valeur d'entropie diminuée chez les participants « targets », nous montrons de manière originale que ce niveau de complexité cardiaque était également maintenu diminué chez les participants « observateurs » qui n'étaient pourtant pas personnellement impliqués dans la situation stressante. Au-delà du partage émotionnel et affectif, les « observateurs » semblent donc avoir également partagé certaines réponses physiologiques des « targets » et plus particulièrement leur signature du signal cardiaque en termes de complexité. Ces modifications du signal cardiaque sont en accord avec les études ayant montré que le processus d'empathie consistait aussi en un partage de l'état physiologique d'autrui (Levenson & Ruef, 1992; Preston & de Waal, 2002; Harrison et al., 2006; Preston, 2007; Critchley, 2009; Hein et al., 2011; White & Buchanan, 2016; Engert et al., 2019).

Comme mentionné par Buchanan et al. (2012) et Engert et al. (2014), il convient de distinguer les réponses de stress empathique qui sont indirectes (« vicarious ») de celles qui sont résonantes. Plus précisément, alors qu'une réponse de stress indirecte concerne une réponse physiologique liée à l'évaluation de la situation d'autrui comme stressante, indépendamment de l'état de ce dernier, la résonance, quant à elle, engage un partage explicite caractérisé par une réponse physiologique de stress proportionnelle à celle d'autrui. Grâce aux analyses que nous avons effectuées, fondées sur des modèles linéaires statistiques, nous montrons l'existence d'une résonance physiologique chez les participants « observateurs » (White & Buchanan, 2016; Engert et al., 2019); les réponses d'entropie cardiaque des « observateurs » étaient liées aux réponses d'entropie des participants « targets » en situation Discours.

Cette résonance physiologique, observée spécifiquement à partir de la complexité des régulations cardiaques, fait référence aux théories concernant la correspondance de complexité physiologique (« complexity matching ») dans les processus de coordination interpersonnelle (Delignieres & Marmelat, 2012; Marmelat, 2014; Abney, 2016; Coey et al., 2018). En effet, le niveau de complexité des signaux générés par un système physiologique permet de détecter la coordination au sein du système mais peut également permettre d'évaluer la coordination globale entre systèmes et plus spécifiquement entre individus (Shockley et al., 2003, 2007; Marmelat, 2014). En ce sens, la synchronisation entre des systèmes complexes pourrait émerger de multiples interactions à plusieurs échelles. La théorie du « complexity matching » suppose que deux systèmes en interaction tendent à aligner leur niveau de complexité, maximisant ainsi l'échange d'informations (Delignieres & Marmelat, 2012; Marmelat, 2014; Almurad et al., 2017, 2018; Coey et al., 2018). Bien que chez les auteurs mentionnés cette théorie concerne principalement la coordination interpersonnelle liée à des processus

moteurs, nous pouvons penser que dans notre étude la convergence entre empathie, stress et résonance physiologique repose sur l'engagement et la synchronisation inter-individuelle des systèmes complexes de contrôle physiologique, en particulier des systèmes de contrôle des régulations cardiaques.

Pour aller plus loin dans la compréhension des réponses physiologiques d'entropie cardiaque des « observateurs » lors de la situation Discours, nous montrons qu'elles étaient également dépendantes des réponses d'anticipation de stress lors de la situation Prepa (Schulkin, 2011; Engert et al., 2013; Turan, 2015; Pulooulos et al., 2018; Nasso et al., 2019) et qu'elles étaient liées à la proximité relationnelle entre « observateurs » et « targets », en accord avec les travaux antérieurs (Buchanan et al., 2012; Engert et al., 2014, 2019). Pourtant, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre la réponse des « observateurs » et leur trait d'empathie, même si ce lien avait été montré précédemment concernant l'étude de la résonance des taux de cortisol produits par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il faut noter cependant que l'empathie pourrait être une caractéristique liée à l'état, caractéristique plus sensible aux manipulations expérimentales que le trait d'empathie que nous avons évalué dans notre étude (Batson et al., 1997; Lamm et al., 2011; Engert et al., 2014).

Nous avons également l'objectif d'évaluer si l'observation d'un tiers en situation stressante pouvait impacter la performance à des tâches cognitives réalisées ultérieurement et sollicitant la mémoire de travail. Nos résultats n'ont pas mis en évidence d'impact spécifique de la situation Discours sur la performance aux tâches cognitives lors de la situation TC2, pour les participants « targets » comme pour les participants « observateurs ». En effet, au même titre que les participants « contrôles », leurs performances se sont améliorées par rapport à la situation TC1. Cette amélioration traduit très certainement d'un effet d'apprentissage lié à la répétition de tâches similaires, même s'il est possible de penser que les fonctions exécutives de nos participants puissent avoir été altérées par des niveaux élevés de cortisol (Lupien et al., 2002; Elzinga & Roelofs, 2005; Maheu, Collicutt, et al., 2005; Maheu, Jooper, & Lupien, 2005; Lupien et al., 2007; Schoofs et al., 2008). En effet, la situation TC2 de notre étude a eu lieu le matin, moment de la journée où les niveaux de cortisol endogènes sont élevés (Maheu, Collicutt, et al., 2005; Maheu, Jooper, & Lupien, 2005) et qui plus est, 25 minutes après le début de l'exposition au stress liée à la situation Prepa, soit la latence pour atteindre les niveaux maximaux de cortisol (Kirschbaum et al., 1993; Dickerson & Kemeny, 2004; Kuhlmann & Wolf, 2005; Schoofs et al., 2008). Nous pouvons penser que, bien que masqués par un effet d'apprentissage, les impacts à plus long terme du stress sur les performances cognitives ont eu lieu et qu'ils ont probablement été déclenchés par la situation Prepa sans effet additionnel de la situation Discours, ce qui expliquerait les réponses similaires des « targets » et « observateurs » à celles des participants « contrôles ». Cet aspect de nos travaux resterait à approfondir, notamment en dosant le cortisol salivaire des participants.

En résumé, notre étude confirme l'intérêt des analyses non-linéaires des biosignaux afin de caractériser les modifications de l'état psychophysiologique de participants sollicitant leurs fonctions cognitives avec et sans induction de stress. Elle met également en évidence

l'impact du stress issu d'une résonance interpersonnelle chez des individus indirectement confrontés à des facteurs anxio-gènes. Nous montrons que chez des adultes jeunes et en pleine santé, une résonance physiologique en situation de stress collectif entraîne une perturbation de la complexité des biosignaux cardiaques. Bien que le phénomène de résonance physiologique de stress ait déjà été démontré au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, à notre connaissance il n'avait pas encore été mis en évidence à partir de l'étude des régulations autonomes cardiaques chez des adultes. Il serait intéressant d'approfondir ce résultat, notamment pour l'analyse de situations de tâches coopératives afin de mieux appréhender la nature des interactions Homme-Homme voire Homme-machine.

Études d'application

Cette étude a fait l'objet d'une publication :

- Deschodt-Arsac, V., **Blons, E.**, Gilfriche, P., Spiluttini, B., & Arsac, L.M. (2020). *Entropy in heart rate dynamics reflects how HRV-biofeedback training improves neuro-visceral complexity during stress-cognition interactions. Entropy, 22(3), 317 (cf. annexe 14).*

18.1 Introduction

Cette application de nos travaux de thèse a été réalisée en collaboration avec la société URGOTech. URGOTech est la start-up du groupe Urgo qui développe et commercialise des solutions innovantes autour de la santé connectée.

Les études 1 et 2 de notre travail de thèse ont pu démontrer que le niveau de complexité des séries temporelles d'intervalles RR augmentait avec l'activité cérébrale lors de tâches cognitives mobilisant les fonctions exécutives (étude 1) et diminuait lors de l'induction de stress (étude 2). Alors que la réponse de stress chez l'Homme est une fonction adaptative saine lors de situations de défi aigu non traumatique, une exposition prolongée à des facteurs de stress peut provoquer des dysrégulations persistantes qui touchent le CAN, diminuent le tonus parasympathique (Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Makovac et al., 2016; McEwen et al., 2016; Ottaviani et al., 2017; Ottaviani, 2018; Carnevali et al., 2019) et affectent certaines fonctions et zones cérébrales (*cf.* chapitre 3, sous-section 3.2.4 : « Issues somatiques et psychologiques »). Parallèlement, Thayer et ses collaborateurs ont notamment montré que lorsque les individus étaient dotés d'une puissance parasympathique élevée au repos, ils étaient capables de maintenir le fonctionnement de l'ensemble du réseau lié au contrôle autonome cardiaque. Ces études ont favorisé l'émergence d'interventions et entraînements spécifiques ayant pour objectif d'améliorer le tonus parasympathique chez les personnes présentant un fonctionnement cortical et sous-cortical fortement altéré. Parmi ces interventions, l'entraînement à la cohérence cardiaque s'est avéré être une méthode simple à utiliser et fiable, permettant de rétablir le contrôle de l'inhibition corticale de manière bénéfique chez les individus souffrant de stress chronique (Vaschillo et al., 2006; Lehrer & Gevirtz, 2014; Trousselard et al., 2014; S. Chen et al., 2016). La technique d'entraînement à la cohérence cardiaque consiste à ralentir la fréquence respiratoire spontanée afin que l'aryth-

mie sinusale respiratoire (RSA) atteint une fréquence identique à celle de la modulation sympathique, soit environ 0.1 Hz (Lehrer et al., 2003). On parle alors de fréquence de résonance. L'atteinte de cette fréquence de résonance permet d'augmenter à terme la puissance parasympathique (Figure 18.1).

L'objectif de la collaboration avec URGOTech qui a donné lieu à ce travail, était **d'étudier les réponses psychophysiologiques de participants se déclarant stressés au travail, face à des situations de tâches cognitives en conditions stressantes, avant et après cinq semaines d'entraînement à la cohérence cardiaque** grâce à l'outil URGOfeel commercialisé par URGOTech.

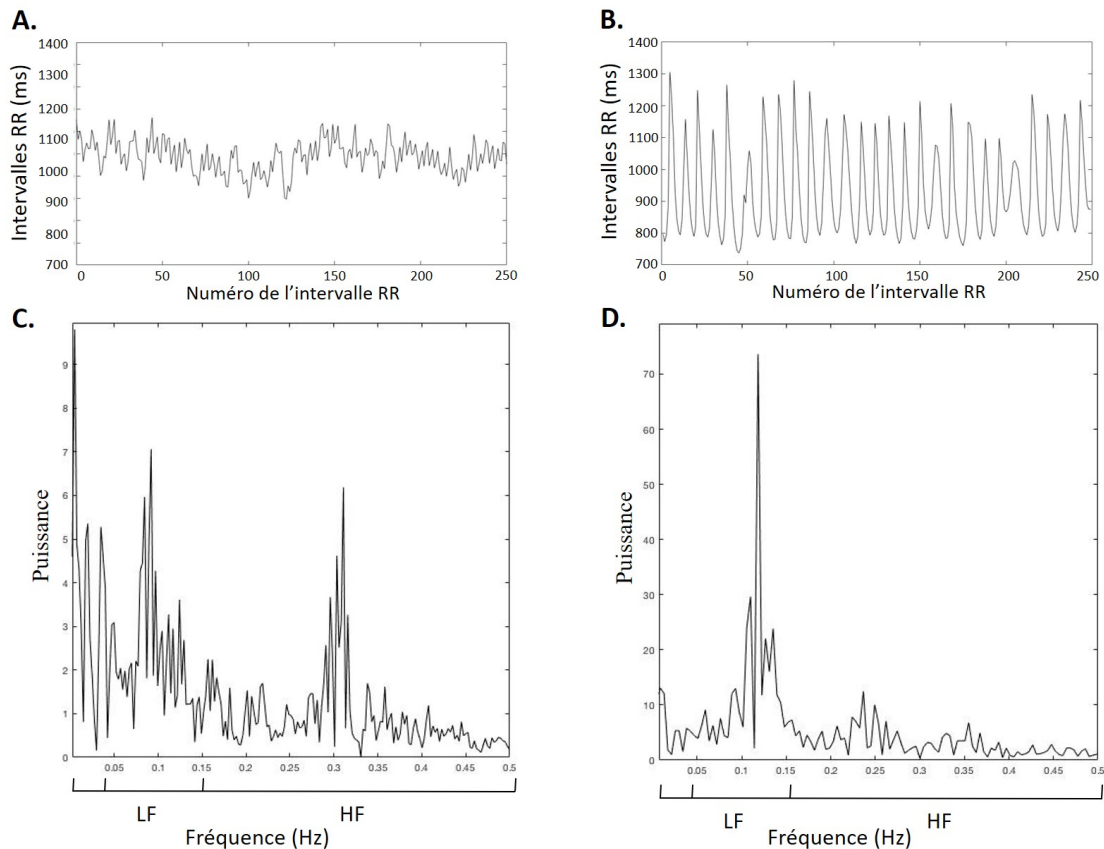


FIGURE 18.1 – Séries temporelles d'intervalles RR et analyses fréquentielles de ces séries recueillies chez un individu au repos, en respiration spontanée (A et C) et en cohérence cardiaque (B et D). Les données ont été enregistrées sur des périodes de cinq minutes.

18.2 Matériel et méthodes

18.2.1 Population

Deux groupes de participants (un groupe expérimental, « exper », et un groupe contrôle, « ctrl ») ont été recrutés sur la base du volontariat parmi le personnel de l'Université de Bordeaux (Tableau 18.1). Les critères d'exclusion à cette étude étaient les suivants : maladies cardiovasculaires, inflammations sévères telles que l'arthrite, troubles psychologiques, prise de médicaments influençant le système cardiovasculaire tels que des antidépresseurs, des

antipsychotiques, des antihypertenseurs ou des psychotropes. Pour le groupe « exper », les participants recrutés se sont auto-déclarés comme stressés au travail, avec des difficultés à gérer leur activité professionnelle et leur vie personnelle.

Les participants ont reçu pour consignes d'éviter la consommation d'alcool et de boissons caféinées durant les douze heures précédant les expériences ainsi que de s'abstenir d'activité physique intense. Il leur fut demandé de réaliser une nuit de sommeil habituelle la veille, et de manger au moins deux heures avant le début des expériences. Enfin, chaque participant s'est vu proposer l'accès aux toilettes juste avant les expériences (Laborde et al., 2017).

Tableau 18.1 – **Données descriptives du groupe expérimental (« exper ») et du groupe contrôle (« ctrl »).**

	Exper <i>n</i> = 10	Ctrl <i>n</i> = 6
Age (années)	42.5 ± 15.1	39.6 ± 12.4
Sexe		
Femmes	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 2
Hommes	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 4
Contraceptif oral	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0
Mode de vie		
Sédentaire	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 0
Peu actif	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0
Moyennement actif	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 4
Très actif	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 2
Activité physique hebdomadaire (heures)	2.3 ± 2.2	2.5 ± 2.0
Fumeurs	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0
Niveau de diplôme		
CAP, BEP	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 0
Diplôme de l'enseignement supérieur	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 6

18.2.2 Protocole expérimental

Le protocole expérimental consistait en deux situations de dix minutes. Chaque situation était suivie de quelques minutes consacrées à remplir des questionnaires psychologiques (STAI-Y pour l'anxiété, NASA-TLX pour la charge cognitive et PSS pour le stress perçu). Ces questionnaires ont été décrits dans l'étude 2 (section 9.3 : « Questionnaires psychologiques »). Ce protocole a été réalisé deux fois par les participants, une première fois en conditions de référence et une seconde fois cinq semaines plus tard. Durant ces cinq semaines, les participants du groupe « exper » ont suivi un entraînement à la cohérence cardiaque journalier de cinq minutes. Les participants du groupe « ctrl » n'ont pas suivi cet entraînement.

Entraînement à la cohérence cardiaque

Durant cet entraînement, il était demandé aux participants de respirer à une fréquence de six inspirations par minute afin de rentrer en « fréquence de résonance », ou cohérence car-

diaque. Afin d'aider les participants à suivre cette fréquence peu habituelle, un biofeedback était proposé à partir de l'outil UrgoFeel, un appareil connecté développé par URGOTECH et relié par bluetooth à une application smartphone. Cet appareil totalement non invasif est placé au bout d'un doigt. Il utilise la méthode de photopléthysmographie infrarouge pour mesurer les intervalles RR et calculer RSA. Ainsi, un retour d'information est possible en temps réel pour aider au contrôle de la fréquence respiratoire à six cycles par minute.

Situations expérimentales

Pendant le protocole expérimental, que ce soit avant ou après les cinq semaines, il était demandé aux participants (« exper » et « ctrl ») de rester tranquillement assis devant un ordinateur, en respirant à un rythme spontané. La première situation de dix premières minutes a consisté à visionner un documentaire calme et apaisant. Pendant la deuxième situation de dix minutes, les participants ont effectué des tâches cognitives en conditions stressantes. Ces deux situations expérimentales étaient respectivement similaires aux situations Ref et TC+S de l'étude 2 (*cf.* section 9.2 : « Protocole expérimental »).

18.2.3 Enregistrement et analyses des séries temporelles d'intervalles RR

Les participants étaient équipés d'une ceinture Polar H10 (Polar Electro Oy, Finland, 1000 Hz) reliée par bluetooth à l'application Heart Rate Variability Logger (A.S.M.A. B.V, Marco Altini) afin d'enregistrer les séries temporelles d'intervalles RR durant les situations expérimentales, de manière similaire aux études précédentes.

Ces séries temporelles ont été exportées pour être analysées à partir du logiciel Matlab (Matworks, Natick MA, USA). À partir d'analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires (*cf.* chapitre 2, section 2.1 : « Extraction de signatures »), les indices suivants ont été calculés pour chaque série temporelle d'intervalles RR : RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie. Les cinq premières échelles de temps ont été considérées pour le calcul de l'indice d'entropie, à partir de la méthode RCMSE appliquée aux séries temporelles d'intervalles RR prétraitées par la méthode EMD.

18.2.4 Analyses statistiques

Les moyennes et écarts-types des indices cardiaques (RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie) et des scores obtenus aux questionnaires par les participants (STAI-Y, NASA-TLX et PSS) ont été calculés pour chacune des deux situations expérimentales, avant et après les cinq semaines. Les données psychologiques (scores aux questionnaires) étaient manquantes pour l'un des participants. Le test d'Agostino-Pearson a été utilisé afin de vérifier la normalité des données. Le seuil de significativité considéré pour les analyses statistiques était de 0.05.

Des ANOVAs suivies de comparaisons multiples (test de Bonferonni) ont été réalisées pour évaluer les effets de l'entraînement à la cohérence cardiaque sur chacun des indices cardiaques et psychologiques. Pour les indices cardiaques, les tailles d'effet ont été calculées

(g de Hedge). Des analyses de corrélation (coefficient de corrélation de Pearson) ont été effectuées pour analyser la relation entre deux variables. Des analyses de sensibilité et spécificité ont été réalisées (*cf.* étude 1, section 5.5 : « Analyses statistiques »). La performance de classification de chaque indice cardiaque a été quantifiée grâce au calcul de l'aire sous la courbe ROC (Metz, 1978; Hanley & McNeil, 1982). Plus l'aire est grande, plus la probabilité que l'indice associé distingue les effets de l'entraînement à la cohérence cardiaque est élevée. L'indice de Youden ($J = \text{sensibilité} + \text{spécificité} - 1$) fut également calculé (Youden, 1950). L'indice de Youden, allant de 0 à 1, quantifie la performance maximale de classification de chaque indice, une valeur de 1 correspondant à une classification parfaite.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir des logiciels GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California, USA) et XLSTAT (Addinsoft, 2019, XLSTAT statistical and data analysis solution, Long Island, NY, USA).

18.3 Résultats

Indices psychologiques

Suite à cinq semaines d'entraînement à la cohérence cardiaque avec l'outil Urgofeel, l'anxiété et le stress perçu ressentis lors de la situation de tâches cognitives en conditions stressantes ont significativement diminué pour le groupe « exper » (respectivement $p = 0.003$ et $p = 0.017$, Figure 18.2), tandis que le niveau de charge cognitive est resté inchangé (Figure 18.2). Cette observation n'est pas anodine puisqu'elle suggère que les diminutions d'anxiété et de stress perçu n'étaient pas la conséquence d'un engagement moindre dans la tâche, confortant ainsi l'idée d'un effet bénéfique de l'entraînement à la cohérence cardiaque. L'absence de changement d'anxiété et de stress perçu chez les participants du groupe « ctrl » a confirmé cet effet pur de l'entraînement.

Dans l'ensemble, les indices psychologiques indiquent que l'entraînement à la cohérence cardiaque a aidé les participants à prévenir une augmentation de l'anxiété et du stress perçu lors d'une situation de tâches cognitives et de stress.

Indices cardiaques

Les moyennes \pm écarts-types des indices cardiaques du groupe « exper » pour les situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes, avant et après l'entraînement à la cohérence cardiaque, sont présentées dans le Tableau 18.2. Concernant le groupe « ctrl », les valeurs des indices cardiaques n'ont pas été modifiées à la suite des cinq semaines, quelle que soit la situation expérimentale.

Pour le groupe « exper », les valeurs des indices RMSSD et HF indiquent un faible effet de l'entraînement à la cohérence sur l'activité parasympathique au repos et un effet modéré lors de tâches cognitives en conditions stressantes (Tableau 18.2). Une relation linéaire significative ($p = 0.001$, $r = 0.89$, $R^2 = 0.79$) est montrée entre les bénéfices de l'entraînement concernant la puissance parasympathique en situation de repos et ceux concernant la puis-

sance parasympathique lors tâches cognitives en conditions stressantes. Ainsi, l'amélioration de la puissance parasympathique au repos, consécutive à un entraînement à la cohérence cardiaque de cinq semaines, pourrait aider à maintenir un meilleur tonus parasympathique lors d'une tâche stressante chez des individus déclarés comme stressés au travail (groupe « exper »).

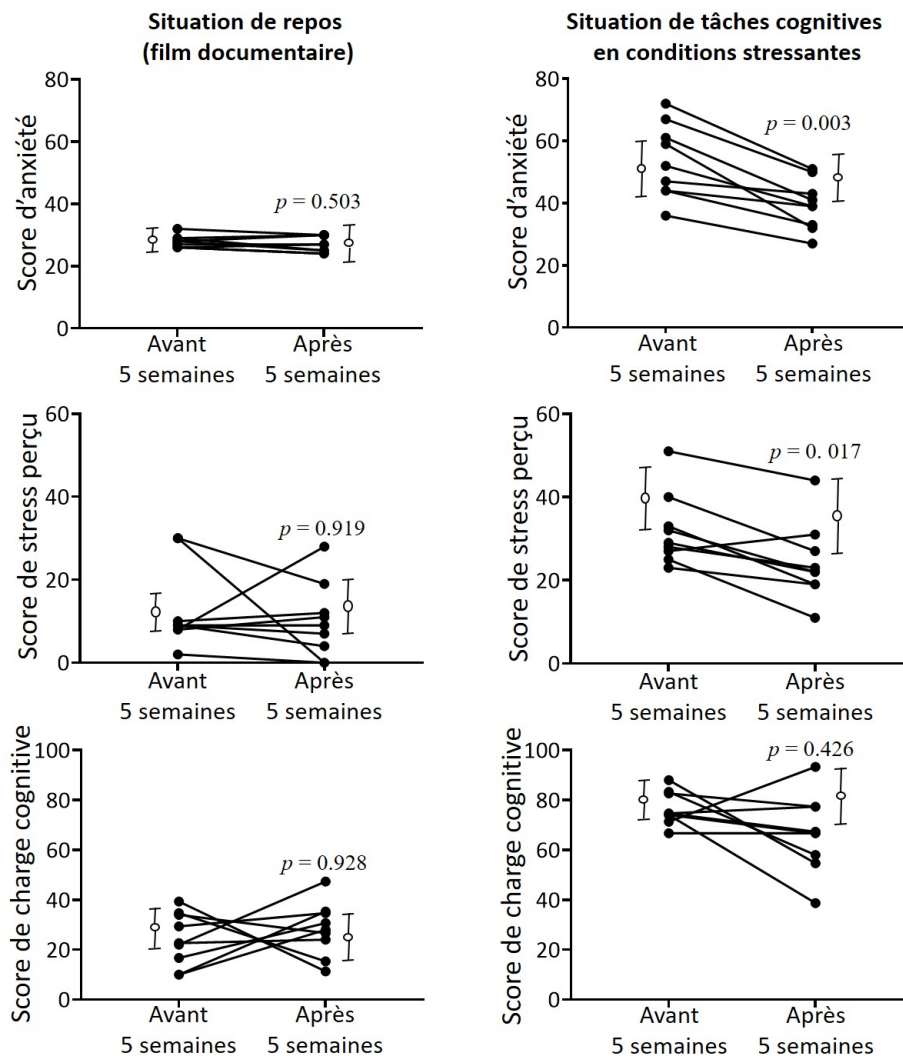


FIGURE 18.2 – Changements individuels des indices psychologiques en situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes, pour le groupe « exper » suite à un entraînement de cinq semaines à la cohérence cardiaque. Les moyennes \pm écarts-types du groupe « ctrl » correspondent aux cercles blancs et illustrent l'absence de changement. Les p -valeurs sont indiquées pour le groupe « exper ».

Les effets de l'entraînement à la cohérence cardiaque sont d'autant plus significatifs en ce qui concerne le niveau de l'indice d'entropie en situation de tâches cognitives en conditions stressantes (Tableau 18.2) et sont renforcés par les résultats des analyses de sensibilité et spécificité associés (Tableau 18.3). De plus, une relation linéaire entre les bénéfices de l'entraînement concernant la puissance parasympathique en situation de repos et la valeur d'entropie durant les tâches cognitives en conditions stressantes est observée ($p = 0.008$, $r = 0.77$, $R^2 = 0.60$, Figure 18.3). En conclusion, les participants dont le contrôle parasympathique au repos s'est le plus amélioré, suite à l'entraînement à la cohérence cardiaque, ont maintenu un niveau d'entropie plus élevé lors de tâches cognitives en conditions stressantes.

Tableau 18.2 – Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles d'intervalles RR recueillies lors des situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes, avant et après l'entraînement de cinq semaines à la cohérence cardiaque, pour le groupe « exper ».

	Avant	Après	<i>p</i> -valeur	Taille d'effet
RMSSD (ms)				
Repos	27 \pm 17	38 \pm 22	0.007	-0.541 (petite)
Tâches cognitives et stress	35 \pm 15	45 \pm 17	0.002	-0.662 (moyenne)
LF (ms²)				
Repos	824 \pm 653	1161 \pm 647	0.230	-0.418 (petite)
Tâches cognitives et stress	1268 \pm 957	1070 \pm 732	0.925	0.232 (petite)
HF (ms²)				
Repos	352 \pm 465	697 \pm 736	0.008	-0.560 (petite)
Tâches cognitives et stress	472 \pm 394	925 \pm 709	0.020	-0.790 (moyenne)
LF/HF				
Repos	3.23 \pm 1.39	2.51 \pm 1.29	0.050	0.084 (petite)
Tâches cognitives et stress	3.08 \pm 2.24	1.60 \pm 1.21	0.021	0.732 (moyenne)
Indice d'entropie				
Repos	6.86 \pm 0.29	7.00 \pm 0.32	0.889	-0.478 (petite)
Tâches cognitives et stress	7.33 \pm 0.94	8.43 \pm 0.89	0.003	-1.198 (grande)

Chaque situation durait environ dix minutes. RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d'intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »).

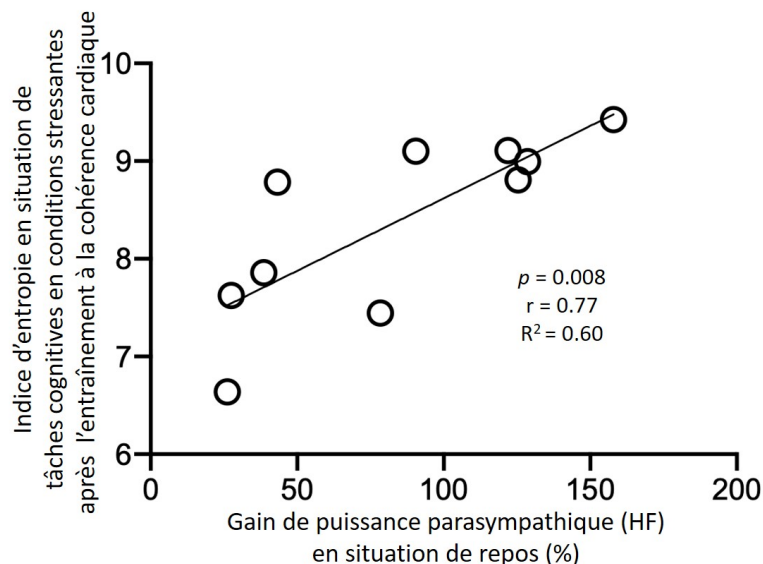


FIGURE 18.3 – Corrélation entre l'indice d'entropie lors des tâches cognitives en conditions stressantes après l'entraînement à la cohérence cardiaque, et le gain de puissance parasympathique en situation de repos.

Tableau 18.3 – Performance des indices cardiaques pour distinguer les effets de l’entraînement à la cohérence cardiaque en situations de repos et de tâches cognitives en conditions stressantes.

	<i>J</i>	AUC
RMSSD (ms)		
Repos	0.156	0.648
Stress	0.204	0.694
LF (ms²)		
Repos	0.165	0.657
Stress	0.049	0.546
HF (ms²)		
Repos	0.318	0.722
Stress	0.392	0.731
LF/HF		
Repos	0.194	0.685
Stress	0.560	0.824
Indice d’entropie		
Repos	0.349	0.793
Stress	0.612	0.818

Les indices de performance sont issus des analyses de sensibilité et spécificité. *J* : indice de Youden, AUC : aire sous la courbe ROC (« area under the curve »), RMSSD : moyenne quadratique des différences successives d’intervalles RR (« root mean square of successive RR interval differences »), LF : basses fréquences (« low frequencies »), HF : hautes fréquences (« high frequencies »).

18.4 Discussion

L’objectif de ce travail de collaboration était de décrire, sur la base de nos travaux antérieurs (études 1 et 2), les effets d’un entraînement à la cohérence cardiaque sur la complexité des signaux cardiaques de participants déclarés stressés au travail.

Notre étude 1 avait conclu quant à l’efficacité de l’indice d’entropie pour marquer les effets d’une tâche cognitive. Notre étude 2 confirmait ce résultat, en précisant que cet indice physiologique permettait de caractériser spécifiquement la qualité des interconnexions cœur-cerveau en fonction du niveau de stress induit lors de situations de tâches cognitives, chez des participants jeunes et en bonne santé. Nous montrons ici que ces résultats sont applicables à une population de personnes se déclarant stressées. L’indice d’entropie multi-échelles, calculé à partir de la méthode RCMSE (Wu et al., 2014), serait l’indice cardiaque le plus discriminant pour marquer les évolutions de l’état cognitif, comparé à d’autres indices cardiaques couramment utilisés dans la littérature et issus d’analyses temporelles et fréquentielles des séries temporelles d’intervalles RR. Le suivi des modifications de l’entropie lors de tâches cognitives mobilisant les fonctions exécutives fournit des informations sur l’adaptabilité neuroviscérale, suite à plusieurs semaines d’entraînement à la cohérence cardiaque. L’entropie cardiaque peut alors être considérée comme le « signal de sortie » du CAN qui s’améliorerait suite à un entraînement à la cohérence chez les participants de cette étude, malgré l’induc-

tion de stress durant les tâches cognitives. De manière intéressante, cette amélioration du niveau de complexité du signal cardiaque est accompagnée d'une amélioration concomitante de la puissance parasympathique au repos qui est connue comme étant un facteur de maintien de l'inhibition du cortex préfrontal sur l'amygdale (Thayer & Lane, 2009; Sakaki et al., 2016). En effet, une faible puissance parasympathique au repos et/ou une chute brutale de cette puissance lorsque l'individu est confronté à un stress aigu ont été associées à une mauvaise santé et à une faible efficacité pour faire face à différents stimuli (Beauchaine & Thayer, 2015). Un certain nombre d'études a démontré l'intérêt d'un entraînement du même type que celui proposé par URGOFeel pour améliorer le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur l'amygdale, la puissance autonome parasympathique et la sensation de bien-être (D.-K. Kim et al., 2013; McCraty & Zayas, 2014; Pyne et al., 2016). Notre étude apporte une précision complémentaire en quantifiant l'effet positif de l'entraînement à la cohérence cardiaque sur le remodelage du système neuroviscéral, en situation de repos comme en situation de stress induit. Les corrélations que nous montrons au niveau du gain de puissance parasympathique entre situation de repos et situation stressante illustrent parfaitement la capacité des individus à mobiliser de nouvelles ressources issues d'une optimisation des interconnexions cœur-cerveau, cette optimisation étant objectivée par l'augmentation des niveaux d'entropie des signaux cardiaques.

En conclusion, l'entraînement à la cohérence cardiaque apparaît comme une technique intéressante pour préserver, voire restaurer, un niveau de complexité « normal » chez l'individu qui se déclare stressé au travail. Cette amélioration est particulièrement reflétée par les valeurs de l'indice d'entropie calculées à partir de la méthode RCMSE. Bien que ces modifications expliquent des améliorations au niveau des interconnexions cœur-cerveau suite à ce type d'entraînement, les mécanismes fins impliqués, tels que l'optimisation des interconnexions centrales entre cortex préfrontal, amygdale ou autres structures corticales et sous-corticales, restent à établir.

Cette étude a fait l'objet d'une publication et d'une présentation orale lors d'un congrès international :

- **Blons, E.,** Arzac, L.M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019). *Multiscale entropy of cardiac and postural control reflects a flexible adaptation to a cognitive task. Entropy, 21(10), 1024 (cf. annexe 1).*
- **Blons, E.,** Arzac, L. M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2018). *Entropy in postural and cardiac-autonomic controls as a marker of adaptability to mental tasks in young vs. middle-aged healthy males. Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland.*

19.1 Introduction

La complexité des régulations physiologiques ne se limitant pas au système de contrôle autonome cardiaque, il nous a semblé intéressant d'aller étudier l'impact d'une sollicitation cognitive sur la complexité d'autres biosignaux que les séries temporelles d'intervalles RR, en particulier les signaux de régulation posturale d'une population saine et jeune.

A l'instar des régulations cardiaques, les régulations posturales des individus jeunes et en bonne santé présentent un niveau de complexité élevé, alors que ce dernier est dégradé avec le vieillissement, la fragilité ou la maladie (H. G. Kang et al., 2009; Jiang et al., 2013; Wayne et al., 2013; Busa et al., 2016). Cette dégradation est exacerbée lorsque les individus sont confrontés à une double tâche incluant une mobilisation des fonctions cognitives, mettant alors en évidence une incapacité de réorganisation dynamique des multiples boucles de régulation impliquées (H. G. Kang et al., 2009; Manor et al., 2010; D. Zhou et al., 2015). Cette diminution du niveau de complexité du système de régulation posturale est associée à une moindre capacité d'adaptation aux demandes de l'environnement (Manor et al., 2010) et est par exemple liée à un risque de chute accru chez les personnes âgées (M. Costa et al., 2007; J. Zhou et al., 2017).

L'objectif de la présente étude était de tester la flexibilité d'adaptation des régulations du contrôle postural de participants jeunes et en bonne santé lors de la réalisation de tâches cognitives. Nous avons émis l'hypothèse d'une optimisation de ces régulations posturales.

19.2 Méthodes

19.2.1 Population

Trente-quatre participants (Tableau 19.1) ont été recrutés sur la base du volontariat parmi les étudiants et le personnel de l'Université de Bordeaux. Aucun des participants n'a indiqué souffrir de troubles physiologiques ou psychologiques. Aucun d'entre eux n'avait été blessé au membre inférieur ou n'était en phase de réadaptation fonctionnelle.

Tableau 19.1 – **Données descriptives de la population expérimentale.**

Age (années)	30.5 ± 14.0
Sexe	
Femmes	$n = 8$
Hommes	$n = 26$
Cycle menstruel	
Phase folliculaire	$n = 5$
Phase lutéale	$n = 3$
Contraceptif oral	$n = 4$
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	21.1 ± 1.9

19.2.2 Protocole expérimental

Le protocole consistait en deux situations expérimentales de 51.2 secondes réalisées dans un ordre aléatoire : une situation de référence (Ref) et une situation de tâches cognitives (TC). Durant chaque situation, les participants devaient se tenir debout, pieds nus, les talons séparés de 4 centimètres, les pieds écartés de 15 degrés par rapport à la ligne médiane et les bras relâchés le long du corps, sur une plateforme de stabilométrie équipée de trois jauges de contrainte (Winposturo, Medicauteurs, 40 Hz/16b, Balma, France, Figure 19.1.A). Lors de la situation Ref, les participants regardaient une croix affichée à hauteur des yeux, 4 mètres devant eux. En situation TC, ils effectuaient une tâche de Stroop (Stroop, 1935) projetée sur un écran également situé à 4 mètres.

19.2.3 Enregistrement des données de posture

Pour chaque participant et pour chaque situation (Ref ou TC), les déplacements du centre de pression sur les axes antéropostérieur (AP) et médiolatéral (ML) ont été recueillis au cours du temps (51.2 secondes) grâce à la plateforme de stabilométrie, à une fréquence d'échantillonnage de 40 Hz fournissant ainsi des données constituées de 2048 points (Figure 19.1). Ces séries temporelles ont été exportées pour être analysées à partir du logiciel Matlab (Matworks, Natick MA, USA).

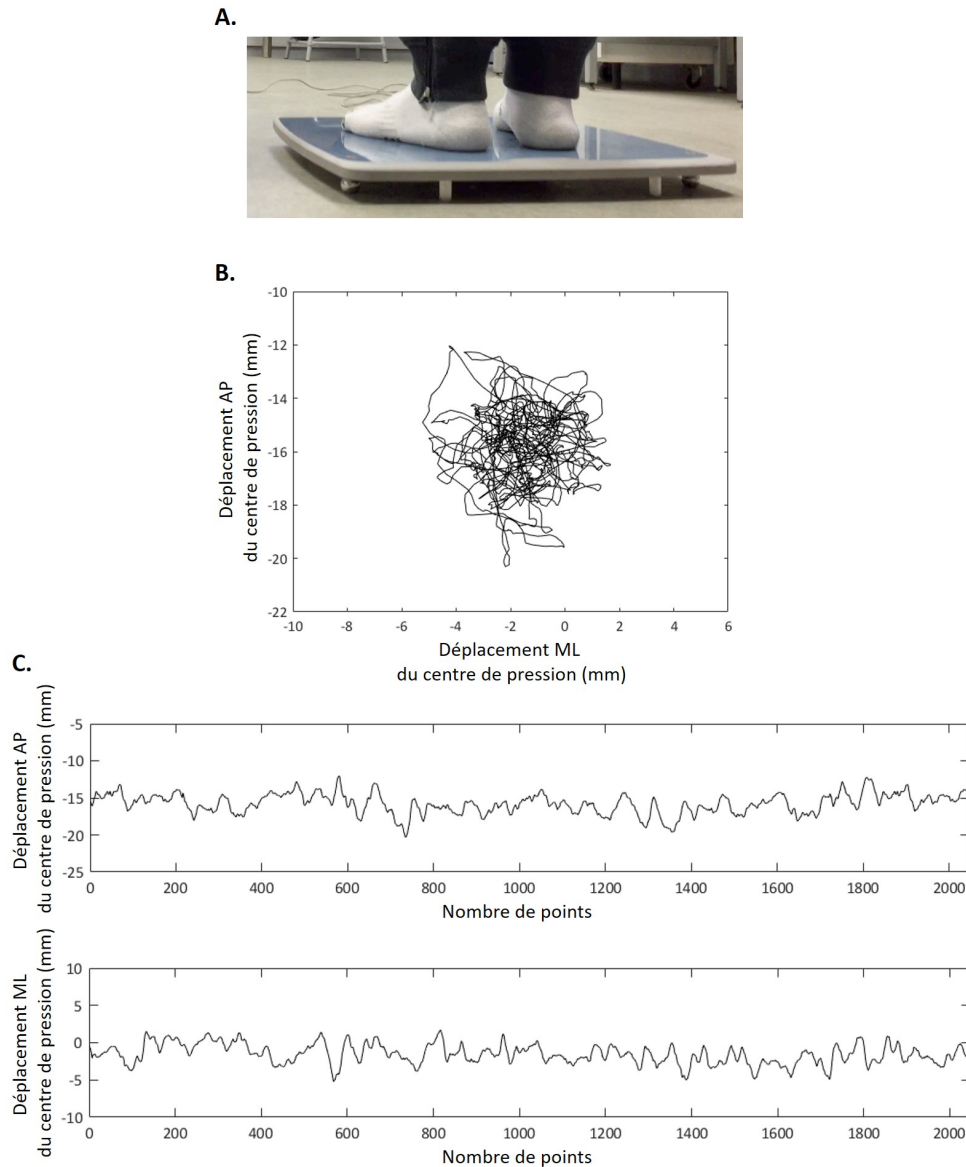


FIGURE 19.1 – Illustration de la plateforme de stabilométrie (A) et de l’enregistrement du déplacement du centre de pression (B) selon les axes antéropostérieur (AP) et médiolatéral (ML) (C).

19.2.4 Analyses des données de posture

A l’instar des séries temporelles d’intervalles RR, des indices issus d’analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires ont été calculés à partir des séries temporelles de déplacement du centre de pression selon les axes AP et ML. L’ellipse de confiance à 95 %, qui englobe 95 % des points du déplacement du centre de pression (Jiang et al., 2013), ainsi que les vitesses moyennes de déplacement selon les axes AP et ML ont été calculées. Dans le domaine fréquentiel, les puissances spectrales des séries temporelles de déplacement AP et ML ont été évaluées, suite à une analyse par FFT. Les indices d’entropie multi-échelles des séries temporelles de déplacement AP et ML ont été obtenus (après prétraitement des données par la méthode EMD) à partir de la méthode RCMSE. Quatorze échelles de temps ont été retenues (Wu et al., 2014; Gow et al., 2015). Ces méthodes ont été décrites dans le chapitre 2, section 2.1 : « Extraction de signatures »).

19.2.5 Analyses statistiques

Les moyennes et écarts-types des indices posturaux ont été calculés pour chacune des situations, Ref et TC. Des tests de normalité ont été réalisés (test de Shapiro-Wilk) et afin de comparer les moyennes obtenues pour les différents indices entre les deux situations, des tests de Student ou de Wilcoxon ont été utilisés en fonction des résultats de normalité. Un seuil de significativité de 0.05 a été considéré.

Des analyses de sensibilité et spécificité ont également été effectuées (*cf.* étude 1, section 5.5 : « Analyses statistiques »). La courbe ROC de chaque indice postural a été générée (Metz, 1978; Hanley & McNeil, 1982). La performance de classification de l'indice a été quantifiée grâce au calcul de l'aire sous la courbe ROC. Plus l'aire est grande, plus la probabilité que l'indice associé distingue les situations Ref et TC est élevée. L'indice de Youden ($J = \text{sensibilité} + \text{spécificité} - 1$) fut également calculé (Youden, 1950). L'indice de Youden, allant de 0 à 1, quantifie la performance maximale de classification de chaque indice, une valeur de 1 correspondant à une classification parfaite.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

19.3 Résultats

Les valeurs moyennes \pm écarts-types des indices posturaux dérivés des analyses temporelles, fréquentielles et non-linéaires des séries temporelles de déplacement AP et ML sont présentées dans le Tableau 19.2, pour les situations Ref et TC.

Tableau 19.2 – **Moyennes \pm écarts-types des indices issus de l'analyse des séries temporelles de déplacement du centre de pression selon les axes antéropostérieur (AP) et médiolatéral (ML).**

Indices	Ref	TC
Ellipse de confiance 95 % (mm ²)	217.5 \pm 148.5	184.7 \pm 103.5
Vitesse AP (mm.s ⁻¹)	4.4 \pm 1.1	5.1 \pm 1.2***
Puissance AP (ms ²)	10.3 \pm 19.1	9.0 \pm 5.5
Indice d'entropie AP	11.81 \pm 3.07	14.45 \pm 3.27***
Vitesse ML (mm.s ⁻¹)	4.9 \pm 1.6	5.3 \pm 1.5*
Puissance ML (ms ²)	6.4 \pm 3.6	8.0 \pm 5.5
Indice d'entropie ML	13.99 \pm 2.76	14.72 \pm 3.03

Les séries temporelles ont été recueillies en situations Ref (référence) et TC (tâches cognitives), chacune durait 51.2 secondes. AP : antéropostérieur, ML : médiolatéral. Différences significatives entre Ref et TC : * $p < 0.05$ et *** $p < 0.001$.

Aucune différence concernant l'ellipse de confiance 95 % et les puissances AP et ML n'a été observée entre les situations Ref et TC. En revanche, les vitesses de déplacement selon les axes AP et ML ont augmenté entre les situations Ref et TC (AP : $p < 0.001$, ML : $p = 0.046$, Tableau 19.2). L'indice d'entropie du déplacement selon l'axe AP était plus élevé en situation

TC qu'en situation Ref ($p < 0.001$, Tableau 19.2). Les courbes d'entropie multi-échelles sont présentées en Figure 19.2. Aucune différence n'a été décrite s'agissant de l'axe ML.

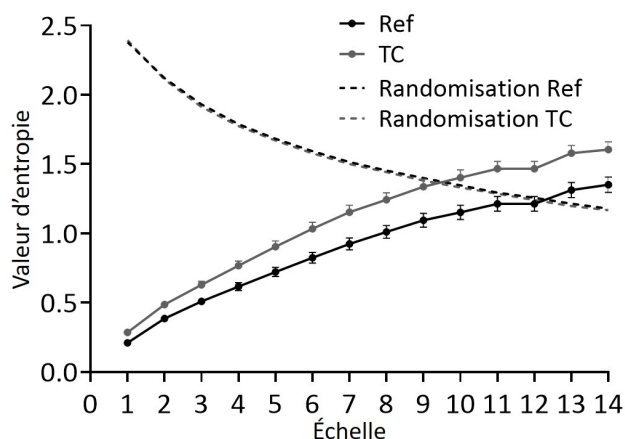


FIGURE 19.2 – Courbes moyennes d'entropie multi-échelles des séries temporelles de déplacement du centre de pression selon l'axe antéropostérieur (AP), pour les situations Ref et TC. Ref : situation de référence, TC : situation de tâches cognitives. Les courbes d'entropie des séries temporelles randomisées sont également présentées, la diminution de la valeur d'entropie en fonction des échelles est caractéristique d'une série temporelle aléatoire qui n'est pas complexe. Les barres d'erreur correspondent aux erreurs-types.

Les courbes ROC des indices posturaux sont présentées en Figure 19.3, les aires sous ces courbes et les indices de Youden sont reportés dans le Tableau 19.3. Les aires et les indices de Youden sont les plus élevés pour l'indice d'entropie AP et la vitesse AP. Sur la base de ces résultats, ces indices sont donc les plus à même de détecter les effets d'une tâche cognitive.

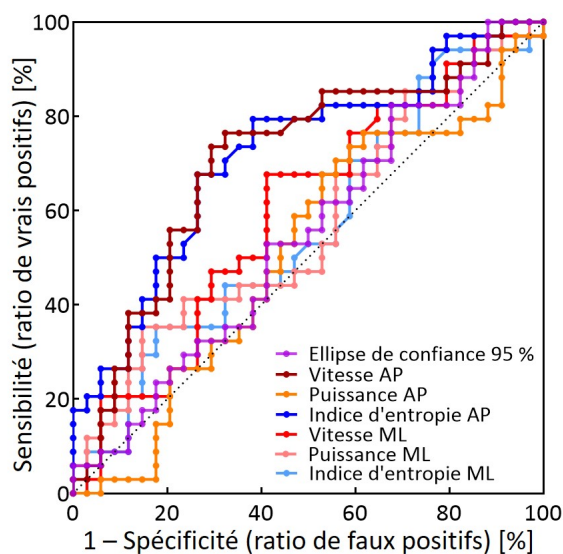


FIGURE 19.3 – Courbes ROC (sensibilité *vs.* 1 - spécificité) des indices posturaux étudiés en situations Ref (référence) et TC (tâches cognitives). ROC : « receiver operating characteristics », AP : antéropostérieur, ML : médiolatéral.

Tableau 19.3 – **Indices de performance dérivés des analyses de sensibilité et spécificité des indices posturaux.**

Indices	<i>J</i>	AUC
Ellipse de confiance 95 %	0.15	0.55
Vitesse AP	0.44	0.71
Puissance AP	0.15	0.51
Indice d'entropie AP	0.41	0.72
Vitesse ML	0.27	0.60
Puissance ML	0.21	0.67
Indice d'entropie ML	0.18	0.56

J : indice de Youden, AUC : aire sous la courbe ROC (« area under the curve »), AP : antéropostérieur, ML : médiolatéral.

19.4 Discussion

L'objectif de cette partie du travail de thèse était de confirmer la modulation du niveau de complexité d'un biosignal - ici le signal de posture - lors de tâches cognitives, chez un individu jeune et en bonne santé. Nous montrons très clairement que l'exécution de tâches cognitives activant spécifiquement le cortex préfrontal entraîne une augmentation du niveau d'entropie multi-échelles des régulations posturales, spécifiquement selon l'axe antéropostérieur pour lequel la majorité des dysrégulations est classiquement observée (Błaszczak & Klonowski, 2001; J. Zhou et al., 2017).

Cette amélioration du niveau de complexité du signal postural, associée à la sollicitation des lobes frontaux, va dans le sens d'une optimisation des interactions entre les régions cérébrales centrales et les boucles de contrôle périphériques de la posture. Ces interconnexions « centrales-périphériques » sont à rapprocher de celles définies dans les modèles de Benarroch et Thayer permettant d'expliquer le fonctionnement central à partir des analyses des séries temporelles d'intervalles RR (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000, 2009), et peuvent être mises en lien avec les résultats de nos études précédentes. Les structures et mécanismes centraux précis n'ont pas été expérimentés ici mais le système visuo-vestibulaire et le cervelet participent notamment à la régulation de la posture. Il pourrait être intéressant d'étudier spécifiquement le signal postural dans les gammes fréquentielles qui caractérisent les influences de ces systèmes, à partir d'une analyse dans le domaine fréquentiel (Golomer et al., 1994; Paillard & Noé, 2015). Un autre type de traitement non-linéaire est également envisageable (« frequency-specific fractal analysis », Gilfriche et al., 2018), il offre l'opportunité d'étudier la complexité des signaux posturaux dans des gammes de fréquences spécifiques. Il n'a pas été réalisé dans le cadre de l'étude que nous avons publiée mais reste une perspective intéressante.

L'amélioration de la complexité au niveau des régulations posturales concorde avec les conclusions que nous avons émises s'agissant de l'adaptation des régulations cardiaques de jeunes participants sains lors de notre étude 1. En effet, l'augmentation du niveau d'entropie

suggère des qualités d'adaptabilité et de flexibilité du système de contrôle postural chez des individus jeunes et sains et renforce l'hypothèse d'une certaine capacité de réserve. L'inverse avait été indiqué chez les personnes âgées (H. G. Kang et al., 2009; Manor et al., 2010), pour lesquelles un épuisement des capacités de réserve du système avait été démontré du fait de l'âge, ces capacités pouvant néanmoins être restaurées (M. Costa et al., 2007; M.-S. Chen & Jiang, 2014). En effet, D. Zhou et al. (2015) ont mis en évidence une augmentation du niveau de complexité des régulations posturales chez des personnes âgées réalisant des tâches cognitives sollicitant les fonctions exécutives, suite à une stimulation transcrânienne ciblant le cortex préfrontal. De même, des interventions « corps-esprit » telles que le Tai Chi ont également permis de restaurer une complexité amoindrie des régulations posturales chez ce même type de population (Manor et al., 2013; Wayne et al., 2013, 2014).

En conclusion, notre étude confirme l'intérêt des analyses non-linéaires des biosignaux pour évaluer les capacités d'adaptabilité des individus confrontés à des tâches cognitives. Ces analyses de complexité permettent de « signer » les capacités de réserve cognitive et ainsi de comparer des individus *a priori* identiques sur la base d'analyses plus classiques. Enfin, l'étude du niveau d'entropie multi-échelles permet de quantifier la qualité des interconnexions entre les régulations centrales et les régulations périphériques, faisant des biosignaux cardiaques et posturaux des biomarqueurs sensibles de suivi de l'état cognitif des individus.

Discussion générale

Le travail mené dans le cadre de cette thèse visait à **étudier les dynamiques des signaux physiologiques émis par l'Homme en réponse à des tâches cognitives associées ou non à des facteurs stressants, que ce soit en situation individuelle ou collective**. Ce travail s'inscrit dans le domaine de la biologie des systèmes qui, considérant les interactions entre les éléments qui composent un système physiologique, s'attache à comprendre ce dernier dans son ensemble en faisant ressortir ses propriétés émergentes indétectables en étudiant classiquement chacun des éléments de manière indépendante. Les propriétés émergentes ont été appréhendées à partir de l'analyse des signaux physiologiques émis par les systèmes de contrôle. Des signatures des régulations physiologiques ont pu être extraites et combinées à l'étude de caractéristiques psychologiques. Il est aisé de comprendre que ce travail est donc interdisciplinaire puisqu'il repose sur une démarche systémique combinant **physiologie, psychologie et traitement du signal**. Les conclusions scientifiques que nous avançons sont alors associées au traitement statistique de biosignaux et s'attachent parallèlement à la caractérisation et à la compréhension des mécanismes physiologiques et psychologiques impliqués.

Au cœur de cette thèse, le système de contrôle autonome cardiaque fut étudié à partir des séries temporelles d'intervalles RR traduisant de la variabilité de la fréquence cardiaque. L'objectif concernait **la compréhension des interconnexions cœur-cerveau à partir de l'étude de l'influence de processus psychophysiologiques sur les régulations autonomes**. En particulier, des tâches cognitives et des situations de stress individuelles et collectives ont été considérées. La recherche fut organisée selon différentes études et sous-objectifs.

L'étude 1 portait sur l'influence de tâches cognitives sur les régulations autonomes cardiaques. Elle a permis de distinguer **l'indice d'entropie multi-échelles** des autres indices issus des analyses temporelles et fréquentielles des séries temporelles d'intervalles RR, de par sa capacité à **détecter les répercussions de tâches cognitives chez des adultes jeunes et sains**. L'augmentation observée du niveau d'entropie traduit d'une complexité accrue au sein du système de contrôle autonome cardiaque et suggère ainsi l'existence de capacités de réserve du système préservées au repos chez ces individus. À notre connaissance, peu d'études ont permis de décrire cette amélioration, la plupart ayant noté la dégradation de la complexité des systèmes avec l'âge et la pathologie (M. Costa et al., 2005). Des jeunes adultes en bonne santé sont donc capables de remodeler leur système neuroviscéral lors d'une activation cognitive centrale - plus particulièrement préfrontale - liée à la mobilisation des fonctions exécutives. Ce remodelage est décrit à partir du traitement du signal cardiaque. Plusieurs ouvertures intéressantes restent encore en suspens en perspective de ce travail :

- Comment évolue la capacité de réserve avec l'âge sachant que la complexité diminue chez les personnes vieillissantes ? Nous reviendrons sur ce point en fin de discussion.
- Existe-t-il des phases d'évolution « critiques » durant lesquelles des stimulations exogènes pourraient aider à lutter contre l'altération des interconnexions cœur-cerveau ?

L'étude 2 a permis d'approfondir les conclusions de l'étude 1 en combinant les trois thématiques du travail de thèse : la physiologie, la psychologie et le traitement du signal.

Nous confirmons tout d'abord que l'indice d'entropie multi-échelles est un marqueur fiable de détection et de suivi de l'état psychophysologique des individus, en montrant que les modifications des valeurs de cet indice dépendent du type de situation auquel la personne est confrontée mais également de la manière dont elle perçoit et vit cette situation. En effet, **l'entropie cardiaque augmente en situation de tâches cognitives et diminue lors de l'induction de stress**. Plus précisément, nous montrons que cette diminution du niveau d'entropie est liée à l'état d'anxiété des individus, confirmant ainsi que **cet indice d'entropie multi-échelles marque bien l'impact de processus psychologiques centraux liés au stress sur les régulations cardiaques**.

L'étude réalisée en collaboration avec la société **URGOTech** permet d'aller un peu plus loin dans cette analyse en rajoutant deux points importants :

- L'indice d'entropie est un marqueur sensible de détection de l'état cognitif de l'individu quel que soit son état psychologique initial, même lorsqu'il se décrit comme stressé au travail.
- **Couplé à la puissance parasympathique de repos, cet indice permet de renseigner précisément quant à l'état du système neuroviscéral.**

Nous confirmons que la puissance parasympathique, qui a été montrée dans de nombreux travaux comme l'un des indices déterminants pour renseigner du CAN (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000; Thayer & Siegle, 2002; Thayer & Lane, 2009; Thayer et al., 2012; Smith et al., 2017), est effectivement un indice qui permet d'analyser l'état de l'individu au repos (ou état tonique) s'agissant de son réseau interconnecté. De plus, nous amenons l'hypothèse selon laquelle **l'entropie multi-échelles du biosignal cardiaque marquerait plus spécifiquement l'organisation dynamique du CAN, en d'autres termes son état phasique**. Meilleure serait la valeur de l'indice d'entropie multi-échelles du signal cardiaque, plus l'individu serait adaptable pour répondre aux stimuli de l'environnement. Cette hypothèse permet de montrer le fort potentiel des approches en traitement du signal pour analyser finement et de manière fiable la complexité des biosignaux et plus particulièrement l'intérêt de l'utilisation de la méthode RCMSE (Wu et al., 2014) pour étudier les séries temporelles d'intervalles RR courtes, telles que celles considérées dans nos études.

Néanmoins, les objectifs de ce travail de thèse ne concernaient pas uniquement la caractérisation des signaux cardiaques à partir de la méthode RCMSE. **Nous proposons également une méthode permettant la comparaison de deux signaux, il s'agit de l'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler**. En appliquant cette contribution de traitement du signal aux séries temporelles d'intervalles RR recueillies lors de l'étude 2, nous montrons que les signaux cardiaques recueillis en situation de repos peuvent être discriminés de ceux recueillis en situation de tâches cognitives mais que les effets spécifiques du stress ne sont pas distingués. Cette conclusion est intéressante et montre encore une fois l'intérêt de se pencher plus spécifiquement sur les méthodes de traitement des biosignaux. Si l'indice d'entropie nous renseigne spécifiquement quant aux capacités d'adaptation des individus face à divers stimuli environnementaux, il reste relatif à une signature du signal cardiaque. L'incrément asymptotique de la divergence de Kullback-Leibler utilisé

dans notre travail présente l'avantage de pouvoir comparer directement deux signaux à partir de leur densité de probabilité. Cependant, des applications plus nombreuses sont encore nécessaires. Cette méthode pourrait ainsi être utilisée plus largement afin de comparer différents signaux physiologiques par rapport à un signal de référence, par exemple pour étudier des situations de crise en comparaison à une situation de repos.

Ce travail de thèse avait également pour but d'explorer les régulations psychophysiologiques liées au stress induit en situation collective, en considérant dans **l'étude 3 l'aspect interpersonnel qui caractérise le stress de nature empathique**. Nous montrons que les états psychophysiologiques sont similaires chez les individus directement confrontés à la source de stress et chez les individus les observant. Au-delà de ce partage d'état, nous démontrons **un phénomène de résonance physiologique**. L'étude de la résonance physiologique de stress au niveau des régulations cardiaques est à notre connaissance originale puisque peu réalisée dans la littérature (Dimitroff et al., 2017) et jamais appliquée aux signatures issues des signaux cardiaques chez les adultes. En accord avec les études 1 et 2, l'indice cardiaque d'entropie multi-échelles se distingue par sa capacité à caractériser les effets du stress. En plus de traduire l'état psychophysiologique des individus en situation de stress individuelle, il marque la résonance physiologique en situation collective. En effet, il existe **un lien entre les réponses d'entropie cardiaque des individus directement exposés aux facteurs stressants et les réponses d'entropie cardiaque des individus les observant**. Ainsi, la résonance physiologique de stress, qui a été décrite comme un processus initié au niveau central en lien avec l'empathie, se définit dans notre étude comme un phénomène de « **partage du niveau de complexité** » **des régulations cardiaques**. Bien que non confrontés personnellement à la situation de stress aigu, les individus « observateurs » montrent une altération des interconnexions cœur-cerveau et pourraient donc voir leurs capacités à s'adapter à des stimuli potentiels amoindries. Ce résultat n'est pas négligeable si on l'applique à des perspectives de travaux autour de problématiques telles que l'analyse de la qualité des interactions Homme-Homme. Nous mettons en évidence dans les résultats de l'étude 2 que les caractéristiques dispositionnelles évaluées chez les individus n'ont pas déterminé leur réactivité psychophysiologique en situation de stress. Le choix de la meilleure dyade Homme-Homme pour répondre à un objectif de performance dans des conditions contraignantes potentiellement stressantes pourrait ne pas être fondé sur les caractéristiques psychologiques de trait des individus mais sur leurs réponses psychophysiologiques contextuelles et ainsi reposer sur un traitement non-linéaire optimisé (en temps réel ?) de leurs biosignaux.

Ce travail de thèse n'est pas sans limites, appelant à de nombreuses poursuites et perspectives de travail. En effet, le sexe des participants ainsi que le cycle menstruel et la prise de contraceptif hormonal n'ont pas été contrôlés et leurs influences potentielles sur les réponses psychophysiologiques lors des situations de tâches cognitives et de stress n'ont pas été étudiées. De tels effets ont déjà été reportés dans la littérature, particulièrement en ce qui concerne la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire en situation de stress (Kudielka & Kirschbaum, 2005; Kudielka et al., 2009; Bale & Epperson, 2015; Novais

et al., 2016), mais également au niveau des régulations autonomes cardiaques (Sato et al., 1995; Voss et al., 2015) et de leur niveau de complexité (Ryan et al., 1994; Young & Benton, 2015). De ce fait, il serait intéressant d’approfondir nos résultats sur des populations plus importantes afin d’étudier explicitement ces effets. Néanmoins, nous pouvons d’ores et déjà apporter des éléments de réponse concernant les influences au sein de nos propres études, à partir d’analyses complémentaires prenant en compte le sexe de nos participants. Excepté un RR_{moyen} et un rapport LF/HF globalement plus élevés pour les hommes lors de l’étude 2, en accord avec les travaux de Voss et al. (2015), **nous ne mettons pas en évidence d’influence du sexe sur les réponses psychophysiologiques quelle que soit la situation expérimentale.** Bien évidemment, ce résultat reste exploratoire et l’étude devra être poursuivie, notamment sur la partie « stress collectif » pour laquelle nous avons pris le parti de n’étudier que des « targets » de sexe masculin.

Une seconde limite à nos résultats peut concerner **les effets de l’âge.** Bien que nous n’ayons pas considéré de personnes âgées dans nos études, pour lesquelles les influences de l’âge sont avérées notamment en ce qui concerne le niveau de complexité des régulations physiologiques (Lipsitz & Goldberger, 1992; M. Costa et al., 2002; Goldberger et al., 2002; M. Costa et al., 2005; Lipsitz, 2006; H. G. Kang et al., 2009), des participants d’âge moyen ont été inclus dans certaines de nos études. **Un intérêt spécifique a été porté à cette catégorie de participants, notamment lors de deux présentations en congrès :** « Entropy in postural and cardiac autonomic controls as a marker of adaptability to mental tasks in young *vs.* middle-aged healthy males », Annual Congress of the European College of Sport Science, Dublin, Ireland, 2018 et « Exacerbated psychophysiological response to mild stress exposure in middle-aged people », Experimental Biology, Orlando, United-States, 2019. Alors que les individus d’âge moyen présentent un niveau de complexité non altéré en situation basale, nous mettons en évidence des capacités d’adaptabilité et de flexibilité amoindries se traduisant par un niveau de complexité qui n’est pas amélioré lors de la réalisation de tâches cognitives, contrairement aux plus jeunes. Ces derniers résultats restent bien évidemment à approfondir, notamment si l’on considère les analyses que nous avons réalisées concernant le stress en situation collective et l’entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback. En effet, nous pouvons nous demander si une personne d’âge moyen pourrait optimiser ses interconnexions cœur-cerveau lorsqu’elle travaille en binôme avec un autre individu (plus jeune?) et/ou en employant une technique d’entraînement en biofeedback dans l’objectif de maintenir une certaine adaptabilité de réponse s’agissant de ses régulations psychophysiologiques.

Enfin, l’objet de ce travail de thèse reposait sur l’analyse des effets du stress aigu sur les régulations psychophysiologiques. **Il serait intéressant d’étudier les répercussions du stress aigu de nature traumatique et du stress chronique sur l’évolution du niveau d’entropie cardiaque des individus.** Au regard de nos travaux, nous pouvons penser que ce niveau d’entropie pourrait constituer un biomarqueur permettant d’appréhender de manière intégrée les altérations associées du circuit comprenant le cortex préfrontal, l’hippocampe et l’amygdale, ainsi que l’épuisement potentiel de ce réseau (Bremner, 2006;

Reynaud et al., 2015). D'autres structures et réseaux cérébraux sont également impactés par le stress, à titre d'exemple nous pouvons mentionner les altérations reportées concernant le système dopaminergique (Pani et al., 2000). Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de pouvoir apprécier, à partir de l'étude de biosignaux, des interconnexions centrales plus larges que celles décrites au sein du CAN. L'objectif serait ainsi d'évaluer les interconnexions fonctionnelles entre plusieurs systèmes complexes. Des études récentes illustrent cet objectif à partir de l'analyse de signaux enregistrés par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou par imagerie spectroscopique proche infrarouge. Fondées sur les concepts de ségrégation et d'intégration des dynamiques neuronales, ces études suggèrent que l'automatisation d'une tâche cognitive exigeante peut entraîner une réorganisation entre les différentes structures (Sporns, 2013; Finc et al., 2020) et des adaptations internes de l'organisme (Torre et al., 2019). Une telle approche appliquée aux biosignaux d'intérêt de ce travail de thèse, à savoir les signaux cardiaques et posturaux, impliquerait une ouverture de notre travail vers **la recherche de nouvelles méthodes de traitement des signaux physiologiques en termes de complexité, afin de pouvoir décrypter les interconnexions inter-systèmes de manière non invasive et en milieu écologique.**

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, fondé sur une approche interdisciplinaire combinant physiologie, psychologie et traitement du signal, l'état psychophysique d'un individu a pu être caractérisé de manière non invasive grâce à l'analyse des propriétés émergentes du système de contrôle autonome cardiaque. Le niveau de complexité des signaux cardiaques, évalué à partir de l'entropie multi-échelles, s'est révélé particulièrement pertinent pour la compréhension des interconnexions cœur-cerveau.

Le recueil des biosignaux à partir d'objets connectés rend possible le suivi de l'état psychophysique d'individus en conditions écologiques, ce qui permet d'envisager une ouverture de notre travail de thèse vers le concept du « human monitoring ».

Nos travaux d'application, concernant notamment l'étude des biosignaux de posture, laissent penser que l'influence de processus cognitifs ou psychologiques peut être appréciée à partir de l'étude du niveau de complexité de différents signaux physiologiques. Ce résultat renforce la notion d'interconnexions au sein d'un système et ouvre vers une de nos perspectives de travail concernant l'étude des interconnexions inter-systèmes.

La place importante que prennent les relations interpersonnelles au sein de nos sociétés amène à penser qu'il est important d'exploiter et d'approfondir l'étude de l'impact du stress au sein d'un groupe. En effet, nous mettons en évidence le potentiel des indices de complexité, associés au recueil de caractéristiques psychologiques, pour traduire le phénomène de résonance physiologique de stress.

L'ensemble de ces perspectives pourrait être envisagé dans le cadre d'applications industrielles, de nombreuses entreprises et/ou start-ups ayant pour objectif d'étudier l'état de l'individu pour un suivi de sa santé ou l'évaluation de ses performances.

Bibliographie

- Abney, D. H. (2016). The complexity matching hypothesis for human communication (PhD thesis). University of California, Merced.
- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. Sports Medicine, 33(7), 517–538. doi: 10.2165/00007256-200333070-00004
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. Annual Review of Psychology, 60, 693–716. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E., ... Thayer, J. F. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. Epilepsia, 42(7), 912–921. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x
- Ahs, F., Sollers, J. J., Furmark, T., Fredrikson, M., & Thayer, J. F. (2009). High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. NeuroImage, 47(3), 815–820. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.091
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science, 213(4504), 220–222. doi: 10.1126/science.6166045
- Alexander, J. K., Hillier, A., Smith, R. M., Tivarus, M. E., & Beversdorf, D. Q. (2007). Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. Journal of Cognitive Neuroscience, 19(3), 468–478. doi: 10.1162/jocn.2007.19.3.468
- Allen, B., Jennings, J. R., Gianaros, P. J., Thayer, J. F., & Manuck, S. B. (2015). Resting high-frequency heart rate variability is related to resting brain perfusion. Psychophysiology, 52(2), 277–287. doi: 10.1111/psyp.12321
- Almurad, Z. M. H., Roume, C., Blain, H., & Delignières, D. (2018). Complexity matching: restoring the complexity of locomotion in older people through arm-in-arm walking. Frontiers in Physiology, 9, 1766. doi: 10.3389/fphys.2018.01766
- Almurad, Z. M. H., Roume, C., & Delignières, D. (2017). Complexity matching in side-by-side walking. Human Movement Science, 54, 125–136. doi: 10.1016/j.humov.2017.04.008
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychology Review, 16(1), 17–42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. Nature, 411(6835), 305–309. doi: 10.1038/35077083
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. (2006). Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. Review of General Psychology, 10(3), 229–240. doi: 10.1037/1089-2680.10.3.229

- Arnsten, A. F. (1998). The biology of being frazzled. *Science*, *280*(5370), 1711–1712. doi: 10.1126/science.280.5370.1711
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 410–422. doi: 10.1038/nrn2648
- Arnsten, A. F., Raskind, M. A., Taylor, F. B., & Connor, D. F. (2015). The effects of stress exposure on prefrontal cortex: translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress*, *1*, 89–99. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.10.002
- Aron, A., Aron, E. N., & Smollan, D. (1992). Inclusion of other in the self scale and the structure of interpersonal closeness. *Journal of Personality and Social Psychology*, *63*(4), 596–612. doi: 10.1037/0022-3514.63.4.596
- Arzeno, N. M., Kearney, M. T., Eckberg, D. L., Nolan, J., & Poon, C.-S. (2007). Heart rate chaos as a mortality predictor in mild to moderate heart failure. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 5051–5054). Lyon, France. doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353475
- Aubert, A. E., Seps, B., & Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine*, *33*(12), 889–919. doi: 10.2165/00007256-200333120-00003
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature Neuroscience*, *8*(7), 955–960. doi: 10.1038/nn1481
- Bale, T. L., & Epperson, C. N. (2015). Sex differences and stress across the lifespan. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1413–1420. doi: 10.1038/nn.4112
- Barbas, H., & García-Cabezas, M. A. (2016). How the prefrontal executive got its stripes. *Current Opinion in Neurobiology*, *40*, 125–134. doi: 10.1016/j.conb.2016.07.003
- Barbas, H., Saha, S., Rempel-Clower, N., & Ghashghaei, T. (2003). Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neuroscience*, *4*, 25. doi: 10.1186/1471-2202-4-25
- Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The prefrontal cortex and flexible behavior. *The Neuroscientist*, *13*(5), 532–545. doi: 10.1177/1073858407301369
- Batson, C. D. (1990). How social an animal? The human capacity for caring. *American Psychologist*, *45*(3), 336–346. doi: 10.1037/0003-066X.45.3.336
- Batson, C. D., Early, S., & Salvarani, G. (1997). Perspective taking: imagining how another feels versus imagining how you would feel. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *23*(7), 751–758. doi: 10.1177/0146167297237008
- Baumstarck, K., Alessandrini, M., Hamidou, Z., Auquier, P., Leroy, T., & Boyer, L. (2017). Assessment of coping: a new french four-factor structure of the Brief COPE inventory. *Health and Quality of Life Outcomes*, *15*(1), 8. doi: 10.1186/s12955-016-0581-9
- Beauchaine, T. P., & Thayer, J. F. (2015). Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(2), 338–350. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.08.004

- Beckers, F., Verheyden, B., & Aubert, A. E. (2006). Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *290*(6), H2560–2570. doi: 10.1152/ajpheart.00903.2005
- Bellenger, C. R., Fuller, J. T., Thomson, R. L., Davison, K., Robertson, E. Y., & Buckley, J. D. (2016). Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, *46*, 1461–1486. doi: 10.1007/s40279-016-0484-2
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, *68*(10), 988–1001. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1
- Benfield, R. D., Newton, E. R., Tanner, C. J., & Heitkemper, M. M. (2014). Cortisol as a biomarker of stress in term human labor: physiological and methodological issues. *Biological Research for Nursing*, *16*(1), 64–71. doi: 10.1177/1099800412471580
- Berka, C., Levendowski, D. J., Lumicao, M. N., Yau, A., Davis, G., Zivkovic, V. T., ... Craven, P. L. (2007). EEG correlates of task engagement and mental workload in vigilance, learning, and memory tasks. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *78*(5 Suppl), B231–B244.
- Bernard, C. (1865). Etude sur la physiologie du cœur. *Revue des Deux Mondes*, *56*, 236–252.
- Bernardi, L., Porta, C., Gabutti, A., Spicuzza, L., & Sleight, P. (2001). Modulatory effects of respiration. *Autonomic Neuroscience*, *90*(1), 47–56. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00267-3
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623–648. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x
- Berntson, G. G., & Cacioppo, J. T. (1999). Heart rate variability: a neuroscientific perspective for further studies. *Cardiac Electrophysiology Review*, *3*(4), 279–282. doi: 10.1023/A:1009920002142
- Berntson, G. G., & Cacioppo, J. T. (2004). Heart rate variability: stress and psychiatric conditions. In M. Malik & J. Camm (Eds.), *Dynamic Electrocardiography* (pp. 57–64). Blackwell Publishing. doi: 10.1002/9780470987483.ch7
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Binkley, P. F., Uchino, B. N., Quigley, K. S., & Fieldstone, A. (1994). Autonomic cardiac control. III. psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology*, *31*(6), 599–608. doi: 10.1111/j.1469-8986.1994.tb02352.x
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, *30*(2), 183–196. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x
- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., André, J.-M., & Mazoyer, P. (2020). Regularized DFA to study the gaze position of an airline pilot. In *EUSIPCO 2020 - European Signal Processing Conference*. Amsterdam, Netherlands.
- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., André, J.-M., Mazoyer, P., & Ferreira, T. (2019a). Filtering-based analysis comparing the DFA with the CDFA for wide sense stationary processes. In *EUSIPCO 2019 - European Signal Processing Conference*. A Coruna, Spain.

- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., Donias, M., André, J.-M., Mazoyer, P., & Ferreira, T. (2019b). 2D fourier transform based analysis comparing the DFA with the DMA. In EUSIPCO 2019 - European Signal Processing Conference.
- Bibbey, A., Carroll, D., Roseboom, T. J., Phillips, A. C., & de Rooij, S. R. (2013). Personality and physiological reactions to acute psychological stress. International Journal of Psychophysiology, 90(1), 28–36. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.018
- Billman, G. E. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. Frontiers in Physiology, 4, 26. doi: 10.3389/fphys.2013.00026
- Birkett, M. A. (2011). The trier social stress test protocol for inducing psychological stress. Journal of Visualized Experiments: JoVE, 56, 3238. doi: 10.3791/3238
- Bishop, S. J. (2007). Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. Trends in Cognitive Sciences, 11(7), 307–316. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.008
- Bishop, S. J., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. Nature Neuroscience, 7(2), 184–188. doi: 10.1038/nn1173
- Blair, R. J. R. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. Consciousness and Cognition, 14(4), 698–718. doi: 10.1016/j.concog.2005.06.004
- Blakemore, S.-J., Bristow, D., Bird, G., Frith, C. D., & Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. Brain: a Journal of Neurology, 128, 1571–1583. doi: 10.1093/brain/awh500
- Bless, H. (2001). Mood and the use of general knowledge structures. In L. L. Martin & G. L. Clore (Eds.), Theories of Mood and Cognition: A User's Guidebook (pp. 9–26). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Blons, E., Arzac, L. M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Multiscale entropy of cardiac and postural control reflects a flexible adaptation to a cognitive task. Entropy, 21(10), 1024. doi: 10.3390/e21101024
- Blons, E., Arzac, L. M., Gilfriche, P., McLeod, H., Lespinet-Najib, V., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. Scientific Reports, 9(1), 18190. doi: 10.1038/s41598-019-54547-7
- Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., López, A. M. A., Gelabert, J. M., & Vila, I. (2006). Fear induced complexity loss in the electrocardiogram of flight phobics: a multiscale entropy analysis. Biological Psychology, 73(3), 272–279. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.05.004
- Brantley, P. J., Bodenlos, J. S., Cowles, M., Whitehead, D., Ancona, M., & Jones, G. N. (2007). Development and validation of the weekly stress inventory-short form. Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 29(1), 55-60. doi: 10.1007/s10862-006-9019-8
- Brantley, P. J., Jones, G. N., Boudreaux, E., & Catz, S. (1997). Weekly stress inventory. In C. P. Zalaquett & R. J. Wood (Eds.), Evaluating Stress: A Book of Resources (pp. 405–420). Scarecrow Education.

- Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. Dialogues in Clinical Neuroscience, 8(4), 445–461.
- Bruchon-Schweitzer, M., & Boujut, E. (2014). Psychologie de la santé - 2^{ème} édition : Concepts, méthodes et modèles. Dunod.
- Buchanan, T. W., Bagley, S. L., Stansfield, R. B., & Preston, S. D. (2012). The empathic, physiological resonance of stress. Social Neuroscience, 7(2), 191–201. doi: 10.1080/17470919.2011.588723
- Buchheit, M. (2014). Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to rome? Frontiers in Physiology, 5, 73. doi: 10.3389/fphys.2014.00073
- Bufalari, I., Aprile, T., Avenanti, A., Di Russo, F., & Aglioti, S. M. (2007). Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. Cerebral Cortex, 17(11), 2553–2561. doi: 10.1093/cercor/bhl161
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton Tests. Bury St Edmunds, Thames Valley Test Company.
- Burma, J. S., Copeland, P. V., Macaulay, A., Khatra, O., & Smirl, J. D. (2020). Effects of high-intensity intervals and moderate-intensity exercise on baroreceptor sensitivity and heart rate variability during recovery. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. doi: 10.1139/apnm-2019-0810
- Busa, M. A., Jones, S. L., Hamill, J., & van Emmerik, R. E. A. (2016). Multiscale entropy identifies differences in complexity in postural control in women with multiple sclerosis. Gait Posture, 45, 7–11. doi: 10.1016/j.gaitpost.2015.12.007
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. Science, 315(5820), 1860–1862. doi: 10.1126/science.1138071
- Butler, E. (2011). Temporal interpersonal emotion systems: the "TIES" that form relationships. Personality and Social Psychology Review, 15(4), 367-393. doi: 10.1177/1088868311411164
- Błaszczuk, J. W., & Klonowski, W. (2001). Postural stability and fractal dynamics. Acta Neurobiologiae Experimentalis, 61(2), 105–112.
- Cannon, W. B. (1932). The wisdom of the body. New York, W W Norton & Co.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. Acta Neurologica Belgica, 90(4), 207–217.
- Carnevali, L., Mancini, M., Koenig, J., Makovac, E., Watson, D. R., Meeten, F., . . . Ottaviani, C. (2019). Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder. Autonomic Neuroscience, 41-48. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.001
- Carver, C. (1997). You want to measure coping but your protocol's too long: consider the Brief COPE. International Journal of Behavioral Medicine, 4(1), 92-100. doi: 10.1207/s15327558ijbm0401_6
- Carver, C., & Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. Annual Review of Psychology, 61, 679–704. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100352

- Carver, C., Scheier, M., & Weintraub, J. (1989). Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, *56*(2), 267-283. doi: 10.1037//0022-3514.56.2.267
- Castiglioni, P., Lazzeroni, D., Coruzzi, P., & Faini, A. (2018). Multifractal-multiscale analysis of cardiovascular signals: a DFA-based characterization of blood pressure and heart-rate complexity by gender. *Complexity*, *2018*, 1-14. doi: 10.1155/2018/4801924
- Cegarra, J., & Morgado, N. (2009). Étude des propriétés de la version francophone du NASA-TLX. *EPIQUE 2009 : Colloque de Psychologie Ergonomique*, 233–239.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(2), 201–216. doi: 10.1016/j.acn.2007.08.010
- Chandola, T., Britton, A., Brunner, E., Hemingway, H., Malik, M., Kumari, M., . . . Marmot, M. (2008). Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *European Heart Journal*, *29*(5), 640–648. doi: 10.1093/eurheartj/ehm584
- Chang, C., Metzger, C. D., Glover, G. H., Duyn, J. H., Heinze, H.-J., & Walter, M. (2013). Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, *68*, 93–104. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.038
- Chanquoy, L., Tricot, A., & Sweller, J. (2007). *La Charge Cognitive : Théorie et Applications*. Armand Colin.
- Chanwimalueang, T., Aufegger, L., Rosenberg, W. v., & Mandic, D. P. (2016). Modelling stress in public speaking: evolution of stress levels during conference presentations. *2016 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 814-818. doi: 10.1109/ICASSP.2016.7471788
- Chen, H.-K., Hu, Y.-F., & Lin, S.-F. (2018). Methodological considerations in calculating heart rate variability based on wearable device heart rate samples. *Computers in Biology and Medicine*, *102*, 396–401. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.08.023
- Chen, M.-S., & Jiang, B. C. (2014). Resistance training exercise program for intervention to enhance gait function in elderly chronically ill patients: multivariate multiscale entropy for center of pressure signal analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *2014*, 471356. doi: 10.1155/2014/471356
- Chen, S., Sun, P., Wang, S., Lin, G., & Wang, T. (2016). Effects of heart rate variability biofeedback on cardiovascular responses and autonomic sympathovagal modulation following stressor tasks in prehypertensives. *Journal of Human Hypertension*, *30*(2), 105–111. doi: 10.1038/jhh.2015.27
- Cheng, Y., Yang, C.-Y., Lin, C.-P., Lee, P.-L., & Decety, J. (2008). The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *NeuroImage*, *40*(4), 1833–1840. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.064
- Chida, Y., & Hamer, M. (2008). Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychological Bulletin*, *134*(6), 829–885. doi: 10.1037/a0013342
- Cinaz, B., Arnrich, B., Marca, R., & Tröster, G. (2013). Monitoring of mental workload levels during an everyday life office-work scenario. *Personal and Ubiquitous Computing*, *17*(2), 229–239. doi: 10.1007/s00779-011-0466-1

- Clays, E., De Bacquer, D., Crasset, V., Kittel, F., de Smet, P., Kornitzer, M., . . . De Backer, G. (2011). The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. International Archives of Occupational and Environmental Health, 84(2), 185–191. doi: 10.1007/s00420-010-0537-z
- Coey, C. A., Kallen, R. W., Chemero, A., & Richardson, M. J. (2018). Exploring complexity matching and asynchrony dynamics in synchronized and syncopated task performances. Human Movement Science, 62, 81–104. doi: 10.1016/j.humov.2018.09.006
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior, 24(4), 385–396. doi: 10.2307/2136404
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. Neuroscience, 139(1), 209–221. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.035
- Colwell, P. (1985). Blaschke products: bounded analytical functions. University of Michigan Press.
- Costa, J., Figueiredo, P., Nakamura, F., Rago, V., Rebelo, A., & Brito, J. (2019). Intra-individual variability of sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in elite female soccer players during an international tournament. PLOS One, 14(9), e0218635. doi: 10.1371/journal.pone.0218635
- Costa, M., Goldberger, A. L., & Peng, C.-K. (2002). Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. Physical Review Letters, 89(6), 068102. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.068102
- Costa, M., Goldberger, A. L., & Peng, C.-K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. Physical Review. E, Statistical, Nonlinear and Soft Matter Physics, 71(2), 021906. doi: 10.1103/PhysRevE.71.021906
- Costa, M., Priplata, A. A., Lipsitz, L. A., Wu, Z., Huang, N. E., Goldberger, A. L., & Peng, C.-K. (2007). Noise and poise: enhancement of postural complexity in the elderly with a stochastic-resonance-based therapy. Europhysics Letters, 77, 68008. doi: 10.1209/0295-5075/77/68008
- Critchley, H. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. International Journal of Psychophysiology, 73(2), 88–94. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.01.012
- Critchley, H., Mathias, C., Josephs, O., O’Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.-K., . . . Dolan, R. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. Brain: a Journal of Neurology, 126, 2139–52. doi: 10.1093/brain/awg216
- Davis, M. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology, 10, 85.
- Davis, M. (1983). Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. Journal of Personality and Social Psychology, 44(1), 113–126. doi: 10.1037/0022-3514.44.1.113
- Decety, J. (2015). The neural pathways, development and functions of empathy. Current Opinion in Behavioral Sciences, 3, 1–6. doi: 10.1016/j.cobeha.2014.12.001

- Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. The Scientific World Journal, 6, 1146–1163. doi: 10.1100/tsw.2006.221
- de la Cruz, F., Schumann, A., Köhler, S., Reichenbach, J. R., Wagner, G., & Bär, K.-J. (2019). The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in autonomic control. NeuroImage, 196, 318–328. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.014
- Delaney, J. P., & Brodie, D. A. (2000). Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. Perceptual and Motor Skills, 91(2), 515–524. doi: 10.2466/pms.2000.91.2.515
- Delignieres, D., & Marmelat, V. (2012). Fractal fluctuations and complexity: current debates and future challenges. Critical Reviews in Biomedical Engineering, 40(6), 485–500. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.2013006727
- Deschodt-Arsac, V., Blons, E., Gilfriche, P., Spiluttini, B., & Arsac, L. M. (2020). Entropy in heart rate dynamics reflects how HRV-biofeedback training improves neurovisceral complexity during stress-cognition interactions. Entropy, 22(3), 317. doi: 10.3390/e22030317
- DeStefano, D., & Lefevre, J.-A. (2004). The role of working memory in mental arithmetic. The European Journal of Cognitive Psychology, 16(3), 353–386. doi: 10.1080/09541440244000328
- de Vignemont, F., & Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why? Trends in Cognitive Sciences, 10(10), 435–441. doi: 10.1016/j.tics.2006.08.008
- de Waal, F. B. M., & Preston, S. D. (2017). Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. Nature Reviews. Neuroscience, 18(8), 498–509. doi: 10.1038/nrn.2017.72
- Dhabhar, F. S. (2018). The short-term stress response – mother nature’s mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. Frontiers in Neuroendocrinology, 49, 175–192. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.03.004
- Diamond, A. (2013). Executive functions. Annual Review of Psychology, 64, 135–168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. Psychological Bulletin, 130(3), 355–391. doi: 10.1037/0033-2909.130.3.355
- Dimitriev, D. A., Saperova, E. V., & Dimitriev, A. D. (2016). State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students. PLOS One, 11(1), e0146131. doi: 10.1371/journal.pone.0146131
- Dimitroff, S. J., Kardan, O., Necka, E. A., Decety, J., Berman, M. G., & Norman, G. J. (2017). Physiological dynamics of stress contagion. Scientific Reports, 7(1), 6168. doi: 10.1038/s41598-017-05811-1
- Draghici, A. E., & Taylor, J. A. (2016). The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. Journal of Physiological Anthropology, 35(1), 22. doi: 10.1186/s40101-016-0113-7
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l’esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l’âge. Revue de Neuropsychologie, 3(1), 41–51. doi: 10.1684/nrp.2011.0168

- Ebisch, S. J., Aureli, T., Bafunno, D., Cardone, D., Romani, G. L., & Merla, A. (2012). Mother and child in synchrony: thermal facial imprints of autonomic contagion. Biological Psychology, 89(1), 123–129. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.018
- Eckberg, D. L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, 54(4), 961–966. doi: 10.1152/jappl.1983.54.4.961
- Elzinga, B. M., & Roelofs, K. (2005). Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. Behavioral Neuroscience, 119(1), 98–103. doi: 10.1037/0735-7044.119.1.98
- Endler, N. S., & Kocovski, N. L. (2001). State and trait anxiety revisited. Journal of Anxiety Disorders, 15(3), 231–245. doi: 10.1016/S0887-6185(01)00060-3
- Endler, N. S., & Parker, J. D. (1990a). Multidimensional assessment of coping: a critical evaluation. Journal of Personality and Social Psychology, 58(5), 844–854. doi: 10.1037/0022-3514.58.5.844
- Endler, N. S., & Parker, J. D. (1990b). Stress and anxiety: conceptual and assessment issues. Stress Medicine, 6(3), 243–248. doi: 10.1002/smi.2460060310
- Engert, V., Efanov, S. I., Duchesne, A., Vogel, S., Corbo, V., & Pruessner, J. C. (2013). Differentiating anticipatory from reactive cortisol responses to psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology, 38(8), 1328–1337. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.018
- Engert, V., Linz, R., & Grant, J. A. (2019). Embodied stress: the physiological resonance of psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology, 105, 138–146. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.221
- Engert, V., Plessow, F., Miller, R., Kirschbaum, C., & Singer, T. (2014). Cortisol increase in empathic stress is modulated by emotional closeness and observation modality. Psychoneuroendocrinology, 45, 192–201. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.005
- Engert, V., Ragsdale, A. M., & Singer, T. (2018). Cortisol stress resonance in the laboratory is associated with inter-couple diurnal cortisol covariation in daily life. Hormones and Behavior, 98, 183–190. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.12.018
- Erber, R., & Erber, M. W. (2001). Mood and processing: a view from a self-regulation perspective. In L. L. Martin & G. L. Clore (Eds.), Theories of Mood and Cognition: A User's Guidebook (pp. 63–84). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Etiwy, M., Akhrass, Z., Gillinov, L., Alashi, A., Wang, R., Blackburn, G., ... Desai, M. Y. (2019). Accuracy of wearable heart rate monitors in cardiac rehabilitation. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 9(3), 262–271. doi: 10.21037/cdt.2019.04.08
- Etkin, A., & Wager, T. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. American Journal of Psychiatry, 164(10), 1476–1488. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. Emotion, 7(2), 336–353. doi: 10.1037/1528-3542.7.2.336
- Filaire, E., Portier, H., Massart, A., Ramat, L., & Teixeira, A. (2010). Effect of lecturing to 200 students on heart rate variability and alpha-amylase activity. European Journal of Applied Physiology, 108(5), 1035–1043. doi: 10.1007/s00421-009-1310-4

- Finc, K., Bonna, K., He, X., Lydon-Staley, D. M., Kühn, S., Duch, W., & Bassett, D. S. (2020). Dynamic reconfiguration of functional brain networks during working memory training. *Nature Communications*, *11*(1), 2435. doi: 10.1038/s41467-020-15631-z
- Fletcher, P., & Henson, R. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain: a Journal of Neurology*, *124*(Pt 5), 849-881. doi: 10.1093/brain/124.5.849
- Friedman, B. H., Thayer, J. F., & Tyrrell, R. A. (1996). Spectral characteristics of heart period variability during cold face stress and shock avoidance in normal subjects. *Clinical Autonomic Research*, *6*(3), 147-152. doi: 10.1007/BF02281901
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531-534. doi: 10.1016/j.neuron.2006.05.001
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*(1431), 459-473. doi: 10.1098/rstb.2002.1218
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, *36*(4), 171-180. doi: 10.1159/000072786
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 396-403. doi: 10.1016/j.tics.2004.07.002
- Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., ... Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. International quality of life assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*(11), 1171-1178. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00109-7
- Garcia, L., Lespinet-Najib, V., Saioud, S., Meistermann, V., Renaud, S., Diaz-Pineda, J., ... Ron-Angevin, R. (2015). Brain-computer interface: usability evaluation of different P300 speller configurations: a preliminary study. In I. Rojas, G. Joya, & A. Catala (Eds.), *Advances in Computational Intelligence* (pp. 98-109). Palma de Majorque, Spain : IWANN 2015. Lecture Notes in Computer Science. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-19258-1_9
- Gaudreau, P., Sanchez, X., & Blondin, J.-P. (2006). Positive and negative affective states in a performance-related setting: testing the factorial structure of the PANAS across two samples of french-canadian participants. *European Journal of Psychological Assessment*, *22*(4), 240-249. doi: 10.1027/1015-5759.22.4.240
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du state-trait anxiety inventory de Spielberger. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*, *25*(4), 559-578. doi: 10.1037/h0078881
- Gaynor, M., Sawyer, A., Jenkins, S., & Wood, J. (2019). Variable agreement between wearable heart rate monitors during exercise in cystic fibrosis. *European Respiratory Society Open Research*, *5*(4), 00006-2019. doi: 10.1183/23120541.00006-2019
- Gianaros, P. J., Sheu, L., Matthews, K., Jennings, J., Manuck, S., & Hariri, A. (2008). Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *The Journal of Neuroscience*, *28*(4), 990-999. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3606-07.2008

- Gianaros, P. J., Van Der Veen, F. M., & Jennings, J. R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, *41*(4), 521–530. doi: 10.1111/1469-8986.2004.00179.x
- Giles, D., Draper, N., & Neil, W. (2016). Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *European Journal of Applied Physiology*, *116*(3), 563–571. doi: 10.1007/s00421-015-3303-9
- Gilet, A.-L., Mella, N., Studer, J., Grünh, D., & Labouvie-Vief, G. (2013). Assessing dispositional empathy in adults: a french validation of the interpersonal reactivity index (IRI). *Canadian Journal of Behavioural Science*, *45*(1), 42-48. doi: 10.1037/a0030425
- Gilfriche, P., Deschodt-Arsac, V., Blons, E., & Arsac, L. M. (2018). Frequency-specific fractal analysis of postural control accounts for control strategies. *Frontiers in Physiology*, *9*, 293. doi: 10.3389/fphys.2018.00293
- Gilgen-Ammann, R., Schweizer, T., & Wyss, T. (2019). RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG holter at rest and during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *119*(7), 1525–1532. doi: 10.1007/s00421-019-04142-5
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*, 127. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00127
- Goldberger, A. L. (1996). Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*, *347*(9011), 1312–1314. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90948-4
- Goldberger, A. L. (2006). Giles f. Filley lecture. Complex systems. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *3*(6), 467–471. doi: 10.1513/pats.200603-028MS
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Peng, C.-K., & Stanley, H. E. (2002). Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(Suppl 1), 2466–2472. doi: 10.1073/pnas.012579499
- Golomer, E., Dupui, P., & Bessou, P. (1994). Spectral frequency analysis of dynamic balance in healthy and injured athletes. *Archives Internationales De Physiologie, De Biochimie Et De Biophysique*, *102*(3), 225–229. doi: 10.3109/13813459409007543
- Gow, B. J., Peng, C.-K., Wayne, P. M., & Ahn, A. C. (2015). Multiscale entropy analysis of center-of-pressure dynamics in human postural control: methodological considerations. *Entropy*, *17*(12), 7926–7947. doi: 10.3390/e17127849
- Grodin, F. S. (1963). *Control theory and biological systems*. New York: Columbia University Press.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, *44*(2), 367–373. doi: 10.2466/pms.1977.44.2.367
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, *58*, 145–173. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605

- Hamidovic, A., Van Hedger, K., Choi, S. H., Flowers, S., Wardle, M., & Childs, E. (2020). Quantitative meta-analysis of heart rate variability finds reduced parasympathetic cardiac tone in women compared to men during laboratory-based social stress. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 114, 194–200. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.04.005
- Hammer, P. E., & Saul, J. P. (2005). Resonance in a mathematical model of baroreflex control: arterial blood pressure waves accompanying postural stress. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 288(6), R1637–1648. doi: 10.1152/ajpregu.00050.2004
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology, 143(1), 29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. International Journal of Psychophysiology, 48(3), 263–274. doi: 10.1016/s0167-8760(03)00073-4
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2009). Relationship between heart rate variability and cognitive function during threat of shock. Anxiety, Stress, & Coping, 22(1), 77–89. doi: 10.1080/10615800802272251
- Harrison, N. A., Singer, T., Rotshtein, P., Dolan, R. J., & Critchley, H. D. (2006). Pupillary contagion: central mechanisms engaged in sadness processing. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 1(1), 5–17. doi: 10.1093/scan/nsl006
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (task load index): results of empirical and theoretical research. Advances in Psychology, 52(C), 139–183. doi: 10.1016/S0166-4115(08)62386-9
- Hartley, L. R., & Adams, R. G. (1974). Effect of noise on the stroop test. Journal of Experimental Psychology, 102(1), 62–66. doi: 10.1037/h0035695
- Hatfield, E., Cacioppo, J., & Rapson, R. L. (1994). Emotional Contagion. New York: Cambridge University Press.
- Hatfield, E., Rapson, R. L., & Le, Y. L. (2007). Emotional contagion and empathy. In J. Decety & W. Ickes (Eds.), The Social Neuroscience of Empathy (p. 19-30). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Hebisz, R. G., Hebisz, P., & Zatoń, M. W. (2020). Heart rate variability after sprint interval training in cyclists and implications for assessing physical fatigue. Journal of Strength and Conditioning Research. doi: 10.1519/JSC.00000000000003549
- Hein, G., Lamm, C., Brodbeck, C., & Singer, T. (2011). Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. PLOS One, 6(8), e22759. doi: 10.1371/journal.pone.0022759
- Hein, G., & Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: the empathic brain and its modulation. Current Opinion in Neurobiology, 18(2), 153–158. doi: 10.1016/j.conb.2008.07.012
- Hellhammer, D. H., Buchtal, J., Gutberlet, I., & Kirschbaum, C. (1997). Social hierarchy and adrenocortical stress reactivity in men. Psychoneuroendocrinology, 22(8), 643–650. doi: 10.1016/s0306-4530(97)00063-2

- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology, 34(2), 163–171. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.026
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. Frontiers in Neuroendocrinology, 24(3), 151–180. doi: 10.1016/j.yfrne.2003.07.001
- Hernando, D., Garatachea, N., Almeida, R., Casajús, J. A., & Bailón, R. (2018). Validation of heart rate monitor polar RS800 for heart rate variability analysis during exercise. The Journal of Strength and Conditioning Research, 32(3), 716–725. doi: 10.1519/JSC.0000000000001662
- Hintsanen, M., Elovainio, M., Puttonen, S., Kivimaki, M., Koskinen, T., Raitakari, O. T., & Keltikangas-Jarvinen, L. (2007). Effort-reward imbalance, heart rate, and heart rate variability: the cardiovascular risk in young finns study. International Journal of Behavioral Medicine, 14(4), 202–212. doi: 10.1007/BF03002994
- Ho, K. K., Moody, G. B., Peng, C. K., Mietus, J. E., Larson, M. G., Levy, D., & Goldberger, A. L. (1997). Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. Circulation, 96(3), 842–848. doi: 10.1161/01.cir.96.3.842
- Holahan, C. J., & Moos, R. H. (1987). Personal and contextual determinants of coping strategies. Journal of Personality and Social Psychology, 52(5), 946–955. doi: 10.1037//0022-3514.52.5.946
- Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., ... Liu, H. H. (1998). The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for non-linear and non-stationary time series analysis. Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 454(1971), 903–995. doi: 10.1098/rspa.1998.0193
- Hughes, J. W., & Stoney, C. M. (2000). Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. Psychosomatic Medicine, 62(6), 796–803. doi: 10.1097/00006842-200011000-00009
- Huikuri, H. V., Mäkikallio, T. H., Peng, C. K., Goldberger, A. L., Hintze, U., & Møller, M. (2000). Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Circulation, 101(1), 47–53. doi: 10.1161/01.cir.101.1.47
- Humeau-Heurtier, A. (2015). The multiscale entropy algorithm and its variants: a review. Entropy, 17(15), 3110–3123. doi: 10.3390/e17053110
- Hung, C. H., & Jiang, B. C. (2009). Multiscale entropy approach to physiological fatigue during long-term web browsing. Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries, 19(5), 478–493. doi: 10.1002/hfm.20146
- Inoue, A. (2002). Asymptotic behaviour for partial autocorrelation functions of fractionnal arima processes. The Annals of Applied Probability, 12(4), 1471–1491. doi: 10.1214/aoap/1037125870

- Ivanov, P., Amaral, L., Goldberger, A., Havlin, S., Rosenblum, M., Struzik, Z., & Stanley, H. (1999). Multifractality in human heartbeat dynamics. Nature, 399, 461-465. doi: 10.1038/20924
- Iyengar, N., Peng, C. K., Morin, R., Goldberger, A. L., & Lipsitz, L. A. (1996). Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. The American Journal of Physiology, 271(4), R1078–1084. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.4.R1078
- Jabbi, M., Swart, M., & Keysers, C. (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. NeuroImage, 34(4), 1744–1753. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.032
- Jackson, P. L., Brunet, E., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. Neuropsychologia, 44(5), 752–761. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.015
- Jackson, P. L., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. NeuroImage, 24(3), 771–779. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.09.006
- Jackson, P. L., Rainville, P., & Decety, J. (2006). To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. Pain, 125(1), 5–9. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.013
- Jelici, M., Geraerts, E., Merckelbach, H., & Guerrieri, R. (2004). Acute stress enhances memory for emotional words, but impairs memory for neutral words. The International Journal of Neuroscience, 114(10), 1343–1351. doi: 10.1080/00207450490476101
- Jennings, J. R., Allen, B., Gianaros, P. J., Thayer, J. F., & Manuck, S. B. (2015). Focusing neurovisceral integration: cognition, heart rate variability, and cerebral blood flow. Psychophysiology, 52(2), 214–224. doi: 10.1111/psyp.12319
- Jiang, B. C., Yang, W.-H., Shieh, J.-S., Fan, J. S.-Z., & Peng, C.-K. (2013). Entropy-based method for COP data analysis. Theoretical Issues in Ergonomics Science, 14(3), 227–246. doi: 10.1080/1463922X.2011.617109
- Johnsen, B., Thayer, J. F., Laberg, J., Wormnes, B., Raadal, M., Skaret, E., ... Berg, E. (2003). Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. Journal of Anxiety Disorders, 17(1), 75-87. doi: 10.1016/S0887-6185(02)00178-0
- Jose, A. D., & Collison, D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. Cardiovascular Research, 4(2), 160-167. doi: 10.1093/cvr/4.2.160
- Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35(1), 2–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
- Kagan, A. R., & Levi, L. (1974). Health and environment - psychosocial stimuli: a review. Social Science & Medicine, 8(5), 225–241. doi: 10.1016/0037-7856(74)90092-4
- Kang, H. G., Costa, M., Priplata, A. A., Starobinets, O. V., Goldberger, A. L., Peng, C.-K., ... Lipsitz, L. A. (2009). Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 64(12), 1304–1311. doi: 10.1093/gerona/glp113

- Kang, M. G., Koh, S. B., Cha, B. S., Park, J. K., Woo, J. M., & Chang, S. J. (2004). Association between job stress on heart rate variability and metabolic syndrome in shipyard male workers. Yonsei Medical Journal, 45(5), 838–846. doi: 10.3349/ymj.2004.45.5.838
- Kantelhardt, J. W., Koscielny-Bunde, E., Rego, H. H. A., Havlin, S., & Bunde, A. (2001). Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 295(3), 441–454. doi: 10.1016/S0378-4371(01)00144-3
- Kaplan, D. T., Furman, M. I., Pincus, S. M., Ryan, S. M., Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1991). Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. Biophysical Journal, 59(4), 945–949. doi: 10.1016/S0006-3495(91)82309-8
- Keyesers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J.-L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. Neuron, 42(2), 335–346. doi: 10.1016/s0896-6273(04)00156-4
- Kheirzadeh, S., & Hajiabed, M. (2016). Differential language functioning of monolinguals and bilinguals on positive-negative emotional expression. Journal of Psycholinguistic Research, 45(1), 55–69. doi: 10.1007/s10936-014-9326-2
- Kim, D.-K., Lee, K.-M., Kim, J., Whang, M., & Kang, S. (2013). Dynamic correlations between heart and brain rhythm during autogenic meditation. Frontiers in Human Neuroscience, 7, 414. doi: 10.3389/fnhum.2013.00414
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H., & Koo, B.-H. (2018). Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. Psychiatry Investigation, 15(3), 235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. Behavioural Brain Research, 223(2), 403–410. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.025
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1989). Response variability of salivary cortisol under psychological stimulation. Journal of Clinical and Biochemical Chemistry, 27(4), 237.
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S. H., & Hellhammer, D. H. (1995). Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. Psychosomatic Medicine, 57(1), 23–31. doi: 10.1097/00006842-199501000-00004
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The ‘trier social stress test’ – a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. Neuropsychobiology, 28(1), 76–81. doi: 10.1159/000119004
- Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., ... Hellhammer, D. H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. Psychosomatic Medicine, 57(5), 468–474. doi: 10.1097/00006842-199509000-00009
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 10(1), 88–101. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x
- Koenig, J., & Thayer, J. F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 64, 288–310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007

- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(1), 83–98. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00146-4
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(1), 2–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.004
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, *69*(1), 113–132. doi: 10.1016/j.biopsycho.2004.11.009
- Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(8), 983–992. doi: 10.1016/j.psyneuen.2003.08.009
- Kuhlmann, S., & Wolf, O. T. (2005). Cortisol and memory retrieval in women: influence of menstrual cycle and oral contraceptives. *Psychopharmacology*, *183*(1), 65–71. doi: 10.1007/s00213-005-0143-z
- Kullback, S., & Leibler, R. A. (1951). On information and sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, *22*(1), 79–86. doi: 10.1214/aoms/1177729694
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Frontiers in Psychology*, *8*, 213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213
- Lake, D. E., Richman, J. S., Griffin, M. P., & Moorman, J. R. (2002). Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *283*(3), R789–797. doi: 10.1152/ajpregu.00069.2002
- Lamm, C., Batson, C. D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(1), 42–58. doi: 10.1162/jocn.2007.19.1.42
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, *54*(3), 2492–2502. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.014
- Lamm, C., Nusbaum, H. C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). What are you feeling? Using functional magnetic resonance imaging to assess the modulation of sensory and affective responses during empathy for pain. *PLOS One*, *2*(12), e1292. doi: 10.1371/journal.pone.0001292
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, *44*(1), 213–222. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.056
- Lane, R. D., Reiman, E., Ahern, G., & Thayer, J. F. (2001). Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition*, *47*, 97–100.
- Lang, P. J., & Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Progress in Brain Research*, *156*, 3–29. doi: 10.1016/S0079-6123(06)56001-7

- Laukkanen, R. M. T., & Virtanen, P. K. (1998). Heart rate monitors: state of the art. Journal of Sports Sciences, 16(sup1), 3–7. doi: 10.1080/026404198366920
- Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: past, present, and future. Psychosomatic Medicine, 55(3), 234–247. doi: 10.1097/00006842-199305000-00002
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress, Appraisal, and Coping. New York: Springer.
- LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: a fearful view. Progress in Brain Research, 107, 437–446. doi: 10.1016/s0079-6123(08)61880-4
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. Cellular and Molecular Neurobiology, 23(4-5), 727–738. doi: 10.1023/a:1025048802629
- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? Frontiers in Psychology, 5, 756. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Eckberg, D., Edelberg, R., . . . Hamer, R. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. Psychosomatic Medicine, 65(5), 796–805. doi: 10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19
- Leplège, A., Ecosse, E., & Pouchot, J. (2001). Le questionnaire MOS SF-36, manuel d'utilisation et guide d'interprétation des scores. Editions Estem.
- Levenson, R. W., & Ruef, A. M. (1992). Empathy: a physiological substrate. Journal of Personality and Social Psychology, 63(2), 234–246. doi: 10.1037/0022-3514.63.2.234
- Levy, M. N. (1990). Autonomic interactions in cardiac control. Annals of the New York Academy of Sciences, 601(1), 209–221. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x
- Lin, L. I. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics, 45(1), 255–268.
- Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 57(3), B115–125. doi: 10.1093/gerona/57.3.b115
- Lipsitz, L. A. (2006). Aging as a process of complexity loss. In T. S. Deisboeck & J. Y. Kresh (Eds.), Complex Systems Science in Biomedicine (pp. 641–654). Springer. doi: 10.1007/978-0-387-33532-2_28
- Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1992). Loss of 'complexity' and aging. potential applications of fractals and chaos theory to senescence. JAMA, 267(13), 1806–1809. doi: 10.1001/jama.1992.03480130122036
- Liu, H., Yang, Z., Meng, F., Huang, L., Qu, W., Hao, H., . . . Li, L. (2018). Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: an assessment with multiscale entropy analysis. Epilepsy & Behavior, 83, 168–174. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.035
- Liu, Q., Wei, Q., Fan, S.-Z., Lu, C.-W., Lin, T.-Y., Abbod, M. F., & Shieh, J.-S. (2012). Adaptive computation of multiscale entropy and its application in EEG signals for monitoring depth of anesthesia during surgery. Entropy, 14(6), 978–992. doi: 10.3390/e14060978

- Loiseau, P., Médigue, C., Gonçalves, P., Attia, N., Seuret, S., Cottin, F., ... Barral, J. (2012). Large deviations estimates for the multiscale analysis of heart rate variability. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, *391*(22), 5658–5671. doi: 10.1016/j.physa.2012.05.069
- Lucini, D., Norbiato, G., Clerici, M., & Pagani, M. (2002). Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension*, *39*(1), 184–188. doi: 10.1161/hy0102.100784
- Luecken, L. J., & Lemery, K. S. (2004). Early caregiving and physiological stress responses. *Clinical Psychology Review*, *24*(2), 171–191. doi: 10.1016/j.cpr.2004.01.003
- Luethi, M., Meier, B., & Sandi, C. (2008). Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *2*, 5. doi: 10.3389/neuro.08.005.2008
- Lupien, S. J. (2010). *Par Amour du Stress*. Editions au Carré.
- Lupien, S. J., Buss, C., Schramek, T. E., Maheu, F., & Pruessner, J. (2005). Hormetic influence of glucocorticoids on human memory. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*, *3*(1), 23–56. doi: 10.2201/nonlin.003.01.003
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, *65*(3), 209–237. doi: 10.1016/j.bandc.2007.02.007
- Lupien, S. J., Ouellet-Morin, I., Hupbach, A., Tu, M. T., Buss, C., Walker, D., ... McEwen, B. S. (2015). Beyond the stress concept: allostatic load — A developmental biological and cognitive perspective. In D. Cicchetti & D. J. Cohen (Eds.), *Developmental Psychopathology: Volume Two: Developmental Neuroscience, Second Edition* (pp. 578–628). John Wiley & Sons, Inc. doi: 10.1002/9780470939390.ch14
- Lupien, S. J., Wilkinson, C. W., Brière, S., Ménard, C., Ng Ying Kin, N. M. K., & Nair, N. P. V. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(3), 401–416. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00061-0
- Madisetti, V. K. (2018). *The Digital Signal Processing Handbook*. CRC Press. doi: 10.1201/9781315216065
- Maheu, F. S., Collicutt, P., Kornik, R., Moszkowski, R., & Lupien, S. J. (2005). The perfect time to be stressed: a differential modulation of human memory by stress applied in the morning or in the afternoon. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*(8), 1281–1288. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.012
- Maheu, F. S., Joober, R., & Lupien, S. J. (2005). Declarative memory after stress in humans: differential involvement of the beta-adrenergic and corticosteroid systems. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(3), 1697–1704. doi: 10.1210/jc.2004-0009
- Makovac, E., Watson, D. R., Meeten, F., Garfinkel, S. N., Cercignani, M., Critchley, H. D., & Ottaviani, C. (2016). Amygdala functional connectivity as a longitudinal biomarker of symptom changes in generalized anxiety. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(11), 1719–1728. doi: 10.1093/scan/nsw091

- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*(2), 482–492. doi: 10.1161/01.cir.84.2.482
- Mandelbrot, B. B. (1975). *Les Objets Fractals : Forme, Hasard et Dimension*. Flammarion.
- Manini, B., Cardone, D., Ebisch, S. J. H., Bafunno, D., Aureli, T., & Merla, A. (2013). Mom feels what her child feels: thermal signatures of vicarious autonomic response while watching children in a stressful situation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 299. doi: 10.3389/fnhum.2013.00299
- Manor, B., Costa, M., Hu, K., Newton, E., Starobinets, O., Kang, H. G., ... Lipsitz, L. A. (2010). Physiological complexity and system adaptability: evidence from postural control dynamics of older adults. *Journal of Applied Physiology*, *109*(6), 1786–1791. doi: 10.1152/jappphysiol.00390.2010
- Manor, B., Lipsitz, L. A., Wayne, P. M., Peng, C.-K., & Li, L. (2013). Complexity-based measures inform Tai Chi's impact on standing postural control in older adults with peripheral neuropathy. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *13*, 87. doi: 10.1186/1472-6882-13-87
- Manresa-Rocamora, A., Ribeiro, F., Sarabia, J. M., Íbias, J., Oliveira, N. L., Vera-García, F. J., & Moya-Ramón, M. (2020). Exercise-based cardiac rehabilitation and parasympathetic function in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research*. doi: 10.1007/s10286-020-00687-0
- Marieb, E. N. (2008). *Biologie Humaine. principes d'Anatomie et de Physiologie, 8^{ème} Édition*. Pearson.
- Markovics, Z., Lauznis, J., Erins, M., Minejeva, O., & Kivlenieks, R. (2018). Testing and analysis of the HRV signals from wearable smart HRV sensors. *International Journal of Engineering & Technology*, *7*(4), 1211–1215. doi: 10.14419/ijet.v7i4.36.28214
- Marmelat, V. (2014). *Synchronization with fractal rhythms: complexity matching of statistical structure* (PhD thesis). VU University Amsterdam.
- Marsac, J. (2013). Variabilité de la fréquence cardiaque : un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, *197*(1), 175–186. doi: 10.1016/S0001-4079(19)31635-8
- Marwaha, P., & Sunkaria, R. K. (2017). Exploring total cardiac variability in healthy and pathophysiological subjects using improved refined multiscale entropy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *55*(2), 191–205. doi: 10.1007/s11517-016-1476-y
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosomatic Medicine*, *30*(5), Suppl :631–653. doi: 10.1097/00006842-196809000-00022
- Mattei, T. A. (2014). Unveiling complexity: non-linear and fractal analysis in neuroscience and cognitive psychology. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *8*, 7. doi: 10.3389/fncom.2014.00017
- Matthews, G., Jones, D. M., & Chamberlain, A. G. (1990). Refining the measurement of mood: the UWIST mood adjective checklist. *British Journal of Psychology*, *81*(1), 17–42. doi: 10.1111/j.2044-8295.1990.tb02343.x

- Matthews, S., Paulus, M., Simmons, A., Nelesen, R., & Dimsdale, J. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage*, *22*(3), 1151-1156. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.005
- McBride, G. B. (2005). A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient. *NIWA Client Report: HAM2005-062*.
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Global Advances in Health and Medicine*, *4*(1), 46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073
- McCraty, R., & Zayas, M. (2014). Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability and psychosocial well-being. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1090. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01090
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy Sciences*, *840*, 33-44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 3-23. doi: 10.1038/npp.2015.171
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, *43*(1), 2-15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7
- Metz, C. E. (1978). Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*, *8*(4), 283-298. doi: 10.1016/S0001-2998(78)80014-2
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks : a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Moos, R. H., & Schaefer, J. A. (1993). Coping resources and processes: current concepts and measures. In L. Goldberger & S. Breznitz (Eds.), *Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects*, 2nd Edition (pp. 234-257). Free Press.
- Morrison, I., & Downing, P. E. (2007). Organization of felt and seen pain responses in anterior cingulate cortex. *NeuroImage*, *37*(2), 642-651. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.079
- Muller, L., & Spitz, E. (2003). Multidimensional assessment of coping: validation of the Brief COPE among french population. *L'Encéphale*, *29*(6), 507-18.
- Murison, R. (2016). Chapter 2 - The neurobiology of stress. In M. al'Absi & M. A. Flaten (Eds.), *The Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion* (pp. 29-49). Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9
- Musha, T., & Yamamoto, M. (1997). 1/f fluctuations in biological systems. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Vol. 6, p. 2692-2697). Chicago, IL, USA. doi: 10.1109/IEMBS.1997.756890
- Mäkikallio, T. H., Høiber, S., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Peng, C. K., Goldberger, A. L., & Huikuri, H. V. (1999). Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE investigators. TRAndolapril cardiac evaluation. *The American Journal of Cardiology*, *83*(6), 836-839. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01076-5

- Najim, M. (2008). Modeling, Estimation and Optimal Filtering in Signal Processing. Wiley. doi: 10.1002/9780470611104
- Napadow, V., Dhond, R., Conti, G., Makris, N., Brown, E. N., & Barbieri, R. (2008). Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI. NeuroImage, 42(1), 169–177. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.238
- Nasso, S., Vanderhasselt, M.-A., Demeyer, I., & De Raedt, R. (2019). Autonomic regulation in response to stress: the influence of anticipatory emotion regulation strategies and trait rumination. Emotion, 19(3), 443–454. doi: 10.1037/emo0000448
- Nastalek, P., Bochenek, G., Kania, A., Celejewska-Wójcik, N., Mejza, F., & Śladek, K. (2019). Heart rate variability in the diagnostics and CPAP treatment of obstructive sleep apnea. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1176, 25–33. doi: 10.1007/5584_2019_385
- Nerbonne, J. M., & Kass, R. S. (2005). Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiological Reviews, 85(4), 1205–1253. doi: 10.1152/physrev.00002.2005
- Nielsen, J. (1993). Usability Engineering. Morgan Kaufmann Publishers Inc.
- Norris, P. R., Anderson, S. M., Jenkins, J. M., Williams, A. E., & Morris, J. A. (2008). Heart rate multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3,154 trauma patients. Shock, 30(1), 17–22. doi: 10.1097/SHK.0b013e318164e4d0
- Norris, P. R., Stein, P. K., & Morris, J. A. (2008). Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients. Journal of Critical Care, 23(3), 399–405. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.08.001
- Novais, A., Monteiro, S., Roque, S., Correia-Neves, M., & Sousa, N. (2016). How age, sex and genotype shape the stress response. Neurobiology of Stress, 6, 44–56. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.11.004
- Nugent, A., Bain, E., Sollers, J., Thayer, J. F., & Drevets, W. (2008). Alterations in neural correlates of autonomic control in females with and without major depressive disorder. International Journal of Psychophysiology, 69(3), 194–194. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.524
- O'Connor, M.-F., Gündel, H., McRae, K., & Lane, R. D. (2007). Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. Neuropsychopharmacology, 32(10), 2184–2189. doi: 10.1038/sj.npp.1301342
- Oei, N. Y. L., Everaerd, W. T. a. M., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. Stress, 9(3), 133–141. doi: 10.1080/10253890600965773
- Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., & Goto, F. (2007). Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. Cerebral Cortex, 17(5), 1139–1146. doi: 10.1093/cercor/bhl023
- Ohman, A., Flykt, A., & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. Journal of Experimental Psychology. General, 130(3), 466–478. doi: 10.1037/0096-3445.130.3.466

- Ottaviani, C. (2018). Brain-heart interaction in perseverative cognition. Psychophysiology, *55*(7), e13082. doi: 10.1111/psyp.13082
- Ottaviani, C., Thayer, J. F., Verkuil, B., Critchley, H. D., & Brosschot, J. F. (2017). Editorial: Can't get you out of my head: brain-body interactions in perseverative cognition. Frontiers in Human Neuroscience, *11*, 634. doi: 10.3389/fnhum.2017.00634
- Ouellet-Morin, I., Boivin, M., Dionne, G., Lupien, S. J., Arseneault, L., Arseneault, L., . . . Tremblay, R. E. (2008). Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins. Archives of General Psychiatry, *65*(2), 211–218. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.27
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., . . . Piccaluga, E. (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), 178–193. doi: 10.1161/01.res.59.2.178
- Paillard, T., & Noé, F. (2015). Techniques and methods for testing the postural function in healthy and pathological subjects. BioMed Research International, *2015*, 891390. doi: 10.1155/2015/891390
- Palma, W. (2006). Long-Memory Time Series, Theory and Methods. John Wiley & Sons, Inc. doi: 10.1002/9780470131466
- Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G. L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. Molecular Psychiatry, *5*(1), 14–21. doi: 10.1038/sj.mp.4000589
- Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J., & Thayer, J. F. (2014). When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: the role of fear and perceptual load. Psychophysiology, *51*(5), 419–426. doi: 10.1111/psyp.12186
- Pasadyan, S. R., Soudan, M., Gillinov, M., Houghtaling, P., Phelan, D., Gillinov, N., . . . Desai, M. Y. (2019). Accuracy of commercially available heart rate monitors in athletes: a prospective study. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, *9*(4), 379–385. doi: 10.21037/cdt.2019.06.05
- Paulhan, I. (1994). Le Coping, Introduction à la Psychologie de la Santé. Paris : Presses Universitaires de France.
- Peng, C. K., Hausdorff, J. M., Havlin, S., Mietus, J. E., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1998). Multiple-time scales analysis of physiological time series under neural control. Physica A, *249*, 491–500. doi: 10.1016/s0378-4371(97)00508-6
- Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. Chaos, *5*(1), 82–87. doi: 10.1063/1.166141
- Pereira, R. d. A., Alves, J. L. d. B., Silva, J. H. d. C., Costa, M. d. S., & Silva, A. S. (2020). Validity of a smartphone application and chest strap for recording RR intervals at rest in athletes. International Journal of Sports Physiology and Performance, 1–4. doi: 10.1123/ijsp.2019-0406
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. Annual Review of Psychology, *57*(1), 27-53. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070234

- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, *48*(2), 175–187. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.025
- Pikkujämsä, S. M., Mäkikallio, T. H., Sourander, L. B., Räihä, I. J., Puukka, P., Skyttä, J., ... Huikuri, H. V. (1999). Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, *100*(4), 393–399.
- Plews, D. J., Laursen, P. B., & Buchheit, M. (2017). Day-to-day heart-rate variability recordings in world-champion rowers: appreciating unique athlete characteristics. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, *12*(5), 697–703. doi: 10.1123/ijsp.2016-0343
- Plews, D. J., Laursen, P. B., Stanley, J., Kilding, A. E., & Buchheit, M. (2013). Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Medicine*, *43*(9), 773–781. doi: 10.1007/s40279-013-0071-8
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., ... Cohen, R. J. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology*, *248*(1), H151–153. doi: 10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151
- Powers, S. I., Pietromonaco, P. R., Gunlicks, M., & Sayer, A. (2006). Dating couples' attachment styles and patterns of cortisol reactivity and recovery in response to a relationship conflict. *Journal of Personality and Social Psychology*, *90*(4), 613–628. doi: 10.1037/0022-3514.90.4.613
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *1*(4), 515–526. doi: 10.1017/S0140525X00076512
- Preston, S. D. (2007). A perception-action model for empathy. *Empathy in Mental Illness*, 428–447. doi: 10.1017/CBO9780511543753.024
- Preston, S. D., Bechara, A., Damasio, H., Grabowski, T. J., Stansfield, R. B., Mehta, S., & Damasio, A. R. (2007). The neural substrates of cognitive empathy. *Social Neuroscience*, *2*(3), 254–275. doi: 10.1080/17470910701376902
- Preston, S. D., & de Waal, F. B. M. (2002). Empathy: its ultimate and proximate bases. *The Behavioral and Brain Sciences*, *25*(1), 1–20. doi: 10.1017/s0140525x02000018
- Pruessner, J. C., Gaab, J., Hellhammer, D. H., Lintz, D., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (1997). Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. *Psychoneuroendocrinology*, *22*(8), 615–625. doi: 10.1016/s0306-4530(97)00072-3
- Pulopulos, M., Vanderhasselt, M.-A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, *94*, 63–71. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.004
- Pumprla, J., Howorka, K., Groves, D., Chester, M., & Nolan, J. (2002). Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology*, *84*(1), 1–14. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00057-8

- Punita, P., Saranya, K., & Kumar, S. S. (2016). Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, *6*(5), 431–437. doi: 10.5455/njppp.2016.6.0102325042016
- Pyne, J., Constans, J., Wiederhold, M., Gibson, D., Kimbrell, T., Kramer, T., ... McCune, T. (2016, 10). Heart rate variability: pre-deployment predictor of post-deployment PTSD symptoms. Biological Psychology, *121*(Pt A), 91-98. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.10.008
- Quintard, B. (1994). Du stress objectif au stress perçu. In M. Bruchon-Schweitzer & R. Dantzer (Eds.), Introduction à la Psychologie de la Santé (p. 43-66). Paris : Presses Universitaires de France.
- Quirin, M., Pruessner, J. C., & Kuhl, J. (2008). HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. Psychoneuroendocrinology, *33*(5), 581–590. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.013
- Rampichini, S., Gervasoni, E., Cattaneo, D., Rovaris, M., Grosso, C., Maggioni, M. A., & Merati, G. (2020). Impaired heart rate recovery after sub-maximal physical exercise in people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, *40*. doi: 10.1016/j.msard.2020.101960
- Reynaud, E., Guedj, E., Trousselard, M., Khoury-Malhame, M. E., Zendjidjian, X., Fakra, E., ... Khalfa, S. (2015). Acute stress disorder modifies cerebral activity of amygdala and prefrontal cortex. Cognitive Neuroscience, *6*(1), 39–43. doi: 10.1080/17588928.2014.996212
- Richman, J. S., & Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, *278*(6), H2039–2049. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039
- Rivolier, J. (1989). L'homme stressé. Paris : Presses Universitaires de France.
- Rodrigues, S. M., LeDoux, J. E., & Sapolsky, R. M. (2009). The influence of stress hormones on fear circuitry. Annual Review of Neuroscience, *32*, 289–313. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135620
- Ron-Angevin, R., Garcia, L., Fernández-Rodríguez, A., Saracco, J., André, J. M., & Lespinet-Najib, V. (2019). Impact of speller size on a visual P300 brain-computer interface (BCI) system under two conditions of constraint for eye movement. Computational Intelligence and Neuroscience, *2019*, 7876248. doi: 10.1155/2019/7876248
- Roosendaal, B., McReynolds, J. R., & McGaugh, J. L. (2004). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, *24*(6), 1385–1392. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4664-03.2004
- Roosendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D. J.-F., & McGaugh, J. L. (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. Neuroscience, *138*(3), 901–910. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.049
- Roy, M. P., Steptoe, A., & Kirschbaum, C. (1998). Life events and social support as moderators of individual differences in cardiovascular and cortisol reactivity. Journal of Personality and Social Psychology, *75*(5), 1273–1281. doi: 10.1037//0022-3514.75.5.1273
- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. Journal of Personality and Social Psychology, *39*(6), 1161–1178. doi: 10.1037/h0077714

- Russell, J. A., & Barrett, L. F. (1999). Core affect, prototypical emotional episodes, and other things called emotion: dissecting the elephant. Journal of Personality and Social Psychology, 76(5), 805–819. doi: 10.1037/0022-3514.76.5.805
- Ryan, S. M., Goldberger, A. L., Pincus, S. M., Mietus, J., & Lipsitz, L. A. (1994). Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? Journal of the American College of Cardiology, 24(7), 1700–1707. doi: 10.1016/0735-1097(94)90177-5
- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T.-H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. NeuroImage, 139, 44–52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.076
- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. Wiley Interdisciplinary Reviews - Cognitive Science, 4(3), 245–261. doi: 10.1002/wcs.1222
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389
- Sato, N., Miyake, S., Akatsu, J., & Kumashiro, M. (1995). Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. Psychosomatic Medicine, 57(4), 331–335. doi: 10.1097/00006842-199507000-00004
- Saul, J. P. (1990). Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. Physiology, 5(1), 32–37. doi: 10.1152/physiologyonline.1990.5.1.32
- Schoofs, D., Preuss, D., & Wolf, O. T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. Psychoneuroendocrinology, 33(5), 643–653. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.02.004
- Schulkin, J. (2011). Social allostasis: anticipatory regulation of the internal milieu. Frontiers in Evolutionary Neuroscience, 2, 111. doi: 10.3389/fnevo.2010.00111
- Segerstrom, S. C., & Nes, L. S. (2007). Heart rate variability reflects self-regulatory strength, effort, and fatigue. Psychological Science, 18(3), 275–281. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01888.x
- Selye, H. (1956). The Stress of Life. McGraw-Hill.
- Setz, C., Arnrich, B., Schumm, J., Marca, R. L., Tröster, G., & Ehlert, U. (2010). Discriminating stress from cognitive load using a wearable EDA device. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 14(2), 410–417. doi: 10.1109/TITB.2009.2036164
- Shackel, B., & Richardson, S. J. (1991). Human Factors for Informatics Usability. Cambridge University Press.
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Frontiers in Psychology, 5, 1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040
- Shekhar, A., Sajdyk, T. J., Gehlert, D. R., & Rainnie, D. G. (2003). The amygdala, panic disorder, and cardiovascular responses. Annals of the New York Academy of Sciences, 985(1), 308–325. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07090.x

- Shockley, K., Baker, A. A., Richardson, M. J., & Fowler, C. A. (2007). Articulatory constraints on interpersonal postural coordination. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 33(1), 201–208. doi: 10.1037/0096-1523.33.1.201
- Shockley, K., Santana, M.-V., & Fowler, C. A. (2003). Mutual interpersonal postural constraints are involved in cooperative conversation. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 29(2), 326–332. doi: 10.1037/0096-1523.29.2.326
- Shook, N. J., Fazio, R. H., & Vasey, M. W. (2007). Negativity bias in attitude learning: a possible indicator of vulnerability to emotional disorders? Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 38(2), 144–155. doi: 10.1016/j.jbtep.2006.10.005
- Sin, N. L., Sloan, R. P., McKinley, P. S., & Almeida, D. M. (2016). Linking daily stress processes and laboratory-based heart rate variability in a national sample of midlife and older adults. Psychosomatic Medicine, 78(5), 573–582. doi: 10.1097/PSY.0000000000000306
- Singer, T. (2006). The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30(6), 855–863. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.011
- Singer, T., & Lamm, C. (2009). The social neuroscience of empathy. Annals of the New York Academy of Sciences, 1156, 81–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04418.x
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science, 303(5661), 1157–1162. doi: 10.1126/science.1093535
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature, 439(7075), 466–469. doi: 10.1038/nature04271
- Skinner, E. A., Edge, K., Altman, J., & Sherwood, H. (2003). Searching for the structure of coping: a review and critique of category systems for classifying ways of coping. Psychological Bulletin, 129(2), 216–269. doi: 10.1037/0033-2909.129.2.216
- Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J.-J., & Hong, S. L. (2014). Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. Frontiers in Aging Neuroscience, 6, 140. doi: 10.3389/fnagi.2014.00140
- Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Boni, S. M., Paik, M., Bigger, J. T., . . . Gorman, J. M. (1994). Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. Biological Psychology, 37(2), 89–99. doi: 10.1016/0301-0511(94)90024-8
- Smith, R., Thayer, J. F., Khalsa, S., & Lane, R. D. (2017). The hierarchical basis of neurovisceral integration. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 75, 274–296. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.003
- Solimanifar, O., Soleymanifar, A., & Afrisham, R. (2018). Relationship between personality and biological reactivity to stress: a review. Psychiatry Investigation, 15(12), 1100–1114. doi: 10.30773/pi.2018.10.14.2
- Spielberger, C. D. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y). Palo Alto : Consulting Psychologist Press.

- Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the human brain. Current Opinion in Neurobiology, 23(2), 162–171. doi: 10.1016/j.conb.2012.11.015
- Stanley, J., D'Auria, S., & Buchheit, M. (2015). Cardiac parasympathetic activity and race performance: an elite triathlete case study. International Journal of Sports Physiology and Performance, 10(4), 528–534. doi: 10.1123/ijsp.2014-0196
- Starcke, K., Wiesen, C., Trozke, P., & Brand, M. (2016). Effects of acute laboratory stress on executive functions. Frontiers in Psychology, 7, 461. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00461
- Stavaux, L., Albart, M., Delvaux, V., Huet, K., Piccaluga, M., & Harmegnies, B. (2016). Stress, charge cognitive et signal de parole : étude exploratoire auprès de pilotes de chasse. Conférence Conjointe JEP-TALN-RECITAL, 1, 669-677.
- Steinfurth, E. C. K., Wendt, J., Geisler, F., Hamm, A. O., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2018). Resting state vagally-mediated heart rate variability is associated with neural activity during explicit emotion regulation. Frontiers in Neuroscience, 12, 794. doi: 10.3389/fnins.2018.00794
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18(6), 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- Suls, J., & Fletcher, B. (1985). The relative efficacy of avoidant and nonavoidant coping strategies: a meta-analysis. Health Psychology, 4(3), 249–288.
- Szendro, P., Vincze, G., & Szasz, A. (2001). Bio-response to white noise excitation. Electro- and Magnetobiology, 20(2), 215–229. doi: 10.1081/JBC-100104145
- Task Force. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal, 17(3), 354–381.
- Tatom, F. B. (1995). The relationship between fractional calculus and fractals. Fractals, 03(1), 217–229. doi: 10.1142/S0218348X95000175
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36(2), 747–756. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. Journal of Affective Disorders, 61(3), 201–216. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00338-4
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 33(2), 81–88. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004
- Thayer, J. F., & Siegle, G. (2002). Neurovisceral integration in cardiac and emotional regulation. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 21(4), 24 - 29. doi: 10.1109/MEMB.2002.1032635
- Therrien, C. W. (1992). Discrete Random Signals and Statistical Signal Processing. Prentice Hall Signal Processing Series.

- Thome, J., Densmore, M., Frewen, P. A., McKinnon, M. C., Théberge, J., Nicholson, A. A., ... Lanius, R. A. (2017). Desynchronization of autonomic response and central autonomic network connectivity in posttraumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, *38*(1), 27–40. doi: 10.1002/hbm.23340
- Thorpe, R. T., Strudwick, A. J., Buchheit, M., Atkinson, G., Drust, B., & Gregson, W. (2017). The influence of changes in acute training load on daily sensitivity of morning-measured fatigue variables in elite soccer players. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, *12*(Suppl 2), S2107-S2113. doi: 10.1123/ijsp.2016-0433
- Torre, K., Vergotte, G., Viel, E., Perrey, S., & Dupeyron, A. (2019). Fractal properties in sensorimotor variability unveil internal adaptations of the organism before symptomatic functional decline. *Scientific Reports*, *9*(1), 15736. doi: 10.1038/s41598-019-52091-y
- Trousselard, M., Steiler, D., Lebreton, A., Van Beers, P., Drogout, C., Denis, J., ... Canini, F. (2014). Stress management based on trait-anxiety levels and sleep quality in middle-aged employees confronted with psychosocial chronic stress. *Psychology*, *5*(1), 78-89. doi: 10.4236/psych.2014.51013
- Tsai, C.-H., Ma, H.-P., Lin, Y.-T., Hung, C.-S., Hsieh, M.-C., Chang, T.-Y., ... Lin, Y.-H. (2019). Heart rhythm complexity impairment in patients with pulmonary hypertension. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–8. doi: 10.1038/s41598-019-47144-1
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(4), 865–871. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00429-4
- Turan, B. (2015). Predictors of anticipatory cortisol reactivity to subsequent stressors. *Physiology & Behavior*, *149*, 239–246. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.011
- Uijtdehaage, S. H., & Thayer, J. F. (2000). Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clinical Autonomic Research*, *10*(3), 107–110. doi: 10.1007/bf02278013
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 397–409. doi: 10.1038/nrn2647
- Unsworth, N., & Engle, R. W. (2007). On the division of short-term and working memory: an examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities. *Psychological Bulletin*, *133*(6), 1038–1066. doi: 10.1037/0033-2909.133.6.1038
- Valencia, J. F., Porta, A., Vallverdú, M., Clarià, F., Baranowski, R., Orłowska-Baranowska, E., & Caminal, P. (2009). Refined multiscale entropy: application to 24-h Holter recordings of heart period variability in healthy and aortic stenosis subjects. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, *56*(9), 2202–2213. doi: 10.1109/TBME.2009.2021986
- Valenza, G., Nardelli, M., Bertschy, G., Lanata, A., & Scilingo, E. P. (2014). Mood states modulate complexity in heartbeat dynamics: a multiscale entropy analysis. *Europhysics Letters*, *107*(1), 18003. doi: 10.1209/0295-5075/107/18003
- van Eck, M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H., & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biological Psychology*, *43*(1), 69–84. doi: 10.1016/0301-0511(95)05159-7

- Vaschillo, E. G., Lehrer, P., Rische, N., & Konstantinov, M. (2002). Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *27*(1), 1–27. doi: 10.1023/a:1014587304314
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. M. (2006). Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *31*(2), 129–142. doi: 10.1007/s10484-006-9009-3
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Pandina, R. J., & Bates, M. E. (2011). Resonances in the cardiovascular system caused by rhythmical muscle tension. *Psychophysiology*, *48*(7), 927–936. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01156.x
- Vasconcellos, F. V. A., Seabra, A., Cunha, F. A., Montenegro, R. A., Bouskela, E., & Fari-natti, P. (2015). Heart rate variability assessment with fingertip photoplethysmography and polar RS800cx as compared with electrocardiography in obese adolescents. *Blood Pressure Monitoring*, *20*(6), 351–360. doi: 10.1097/MBP.0000000000000143
- Voss, A., Schroeder, R., Heitmann, A., Peters, A., & Perz, S. (2015). Short-term heart rate variability — influence of gender and age in healthy subjects. *PLOS One*, *10*(3), e0118308. doi: 10.1371/journal.pone.0118308
- Vrijkotte, T. G., van Doornen, L. J., & de Geus, E. J. (2000). Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension*, *35*(4), 880–886. doi: 10.1161/01.hyp.35.4.880
- Vuksanovic, V., & Gal, V. (2007). Heart rate variability in mental stress aloud. *Medical Engineering & Physics*, *29*(3), 344–349. doi: 10.1016/j.medengphy.2006.05.011
- Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, *34*(3), 220–233. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
- Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). i. conceptual framework and item selection. *Medical Care*, *30*(6), 473–483.
- Waters, S. F., West, T. V., Karnilowicz, H. R., & Mendes, W. B. (2017). Affect contagion between mothers and infants: examining valence and touch. *Journal of Experimental Psychology. General*, *146*(7), 1043–1051. doi: 10.1037/xge0000322
- Waters, S. F., West, T. V., & Mendes, W. B. (2014). Stress contagion: physiological covariation between mothers and infants. *Psychological Science*, *25*(4), 934–942. doi: 10.1177/0956797613518352
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063–1070. doi: 10.1037/0022-3514.54.6.1063
- Wayne, P. M., Gow, B. J., Costa, M., Peng, C.-K., Lipsitz, L. A., Hausdorff, J. M., ... Manor, B. (2014). Complexity-based measures inform effects of Tai Chi training on standing postural control: cross-sectional and randomized trial studies. *PLOS One*, *9*(12), e114731. doi: 10.1371/journal.pone.0114731
- Wayne, P. M., Manor, B., Novak, V., Costa, M., Hausdorff, J. M., Goldberger, A. L., ... Lipsitz, L. A. (2013). A systems biology approach to studying Tai Chi, physiological complexity and healthy aging: design and rationale of a pragmatic randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, *34*(1), 21–34. doi: 10.1016/j.cct.2012.09.006

- Wei, L., Chen, H., & Wu, G.-R. (2018). Structural covariance of the prefrontal-amygdala pathways associated with heart rate variability. Frontiers in Human Neuroscience, 12, 2. doi: 10.3389/fnhum.2018.00002
- Weippert, M., Kumar, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., Rieger, A., & Stoll, R. (2010). Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. European Journal of Applied Physiology, 109(4), 779–786. doi: 10.1007/s00421-010-1415-9
- West, B. (2006). Where Medicine Went Wrong. Rediscovering the Path to Complexity. World Scientific. doi: 10.1142/9789812773098
- Whalen, P. J., & Phelps, E. A. (2009). The Human Amygdala. The Guilford Press.
- White, C. N., & Buchanan, T. W. (2016). Empathy for the stressed. Adaptive Human Behavior and Physiology, 2(4), 311–324. doi: 10.1007/s40750-016-0049-5
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. Neuron, 40(3), 655–664. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00679-2
- Williamon, A., Aufegger, L., Wasley, D., Looney, D., & Mandic, D. P. (2013). Complexity of physiological responses decreases in high-stress musical performance. Journal of the Royal Society, Interface, 10(89), 20130719. doi: 10.1098/rsif.2013.0719
- Wolf, O. T. (2006). Effects of stress hormones on the structure and function of the human brain. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 10(1), 623-632. doi: 10.1586/17446651.1.5.623
- Wolf, O. T. (2008). The influence of stress hormones on emotional memory: relevance for psychopathology. Acta Psychologica, 127(3), 513–531. doi: 10.1016/j.actpsy.2007.08.002
- Wu, S.-D., Wu, C.-W., Lin, S.-G., Lee, K.-Y., & Peng, C.-K. (2014). Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. Physics Letters A, 378(20), 1369–1374. doi: 10.1016/j.physleta.2014.03.034
- Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Takasu, N. N., Tanahashi, Y., Nishide, S.-y., Honma, S., & Honma, K.-i. (2015). Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 309(9), R1112–R1121. doi: 10.1152/ajpregu.00127.2015
- Yang, A. C., Huang, C.-C., Yeh, H.-L., Liu, M.-E., Hong, C.-J., Tu, P.-C., ... Tsai, S.-J. (2013). Complexity of spontaneous BOLD activity in default mode network is correlated with cognitive function in normal male elderly: a multiscale entropy analysis. Neurobiology of Aging, 34(2), 428–438. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.004
- Yoo, H. J., Thayer, J. F., Greening, S., Lee, T.-H., Ponzio, A., Min, J., ... Koenig, J. (2018). Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples. Brain Structure & Function, 223(2), 727–737. doi: 10.1007/s00429-017-1519-7
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. Cancer, 3(1), 32–35. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3

- Young, H., & Benton, D. (2015). We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. Scientific Reports, 5, 16619. doi: 10.1038/srep16619
- Zaki, J., & Ochsner, K. N. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. Nature Neuroscience, 15(5), 675–680. doi: 10.1038/nn.3085
- Zandara, M., Garcia-Lluch, M., Villada, C., Hidalgo, V., & Salvador, A. (2017). Searching for a job: cardiac responses to acute stress and the mediating role of threat appraisal in young people. Stress and Health, 34(1), 15–23. doi: 10.1002/smi.2757
- Zhang, J. (2007). Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 30(5), 374–379. doi: 10.1016/j.jmpt.2007.04.001
- Zhou, D., Zhou, J., Chen, H., Manor, B., Lin, J., & Zhang, J. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multiscale complexity of dual-task postural control in older adults. Experimental Brain Research, 233(8), 2401–2409. doi: 10.1007/s00221-015-4310-0
- Zhou, J., Habtemariam, D., Iloputaife, I., Lipsitz, L. A., & Manor, B. (2017). The complexity of standing postural sway associates with future falls in community-dwelling older adults: the MOBILIZE boston study. Scientific Reports, 7(1), 2924. doi: 10.1038/s41598-017-03422-4
- Zhou, J., Lo, O.-Y., Halko, M., Harrison, R., Lipsitz, L., & Manor, B. (2020). The functional implications and modifiability of resting-state brain network complexity in older adults. Neuroscience Letters, 720, 134775. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134775

- **Annexe 1 :**
Blons, E., Arsac, L.M., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Multiscale entropy of cardiac and postural control reflects a flexible adaptation to a cognitive task. *Entropy*, 21(10), 1024.
- **Annexe 2 :**
Blons, E., Arsac, L.M., Gilfriche, P., McLeod, H., Lespinet-Najib, V., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. *Scientific Reports*, 9(1), 18190.
- **Annexe 3 :**
Blons, E., Grivel, E., Deschodt-Arsac, V., & Lespinet-Najib, V. (2019). Asymptotic Kullback-Leibler increment to characterize experiment-induced stress. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Brighton, United Kingdom, 5147-5151.
- **Annexe 4 :**
Tâches cognitives de l'étude 2 : exemples de questions de calcul mental, de mémorisation et de logique et modalités de réponse.
- **Annexe 5 :**
Questionnaire MOS SF-12 : Medical Outcome Study Short Form 12.
- **Annexe 6 :**
Questionnaire Brief COPE : Brief Coping Orientation to Problems Experienced.
- **Annexe 7 :**
Questionnaire WSI-SF : Weekly Stress Inventory Short Form.
- **Annexe 8 :**
Questionnaire STAI-Y : State-Trait Anxiety Inventory form Y.
- **Annexe 9 :**
Questionnaire NASA-TLX : National Aeronautics and Space Administration Task Load Index.
- **Annexe 10 :**
Questionnaire PSS : Perceived Stress Scale.
- **Annexe 11 :**
Questionnaire IRI : Interpersonal Reactivity Index.
- **Annexe 12 :**
Questionnaire PANAS : Positive and Negative Affect Schedule.
- **Annexe 13 :**
Inclusion of other in the self scale.
- **Annexe 14 :**
Deschodt-Arsac, V., Blons, E., Gilfriche, P., Spiluttini, B., & Arsac, L. M. (2020). Entropy in heart rate dynamics reflects how HRV-biofeedback training improves neurovisceral complexity during stress-cognition interactions. *Entropy*, 22(3), 317.

Annexe 1

Article

Multiscale Entropy of Cardiac and Postural Control Reflects a Flexible Adaptation to a Cognitive Task

Estelle Blons ^{1,*} , Laurent M. Arsac ¹, Pierre Gilfriche ^{1,2} and Veronique Deschodt-Arsac ¹

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218, 33400 Talence, France; laurent.arsac@u-bordeaux.fr (L.M.A.); pierre.gilfriche@u-bordeaux.fr (P.G.); veronique.arsac@u-bordeaux.fr (V.D.-A.)

² CATIE—Centre Aquitain des Technologies de l'Information et Electroniques, 33400 Talence, France

* Correspondence: estelle.blons@u-bordeaux.fr

Received: 16 September 2019; Accepted: 19 October 2019; Published: 21 October 2019



Abstract: In humans, physiological systems involved in maintaining stable conditions for health and well-being are complex, encompassing multiple interactions within and between system components. This complexity is mirrored in the temporal structure of the variability of output signals. Entropy has been recognized as a good marker of systems complexity, notably when calculated from heart rate and postural dynamics. A degraded entropy is generally associated with frailty, aging, impairments or diseases. In contrast, high entropy has been associated with the elevated capacity to adjust to an ever-changing environment, but the link is unknown between entropy and the capacity to cope with cognitive tasks in a healthy young to middle-aged population. Here, we addressed classic markers (time and frequency domains) and refined composite multiscale entropy (MSE) markers (after pre-processing) of heart rate and postural sway time series in 34 participants during quiet versus cognitive task conditions. Recordings lasted 10 min for heart rate and 51.2 s for upright standing, providing time series lengths of 500–600 and 2048 samples, respectively. The main finding was that entropy increased during cognitive tasks. This highlights the possible links between our entropy measures and the systems complexity that probably facilitates a control remodeling and a flexible adaptability in our healthy participants. We conclude that entropy is a reliable marker of neurophysiological complexity and adaptability in autonomic and somatic systems.

Keywords: heart rate variability; posture; entropy; complexity; cognitive task

1. Introduction

Physiological control is critical for health and well-being in humans, as it contributes to maintaining homeostasis and the adoption of adequate behaviors. Effective control takes place across intricate networks spanning many neural structures and operating across many time scales. These networks are dynamically organized to respond to internal and external stimuli. The coordinate functioning of the many constitutive components, their multiple interactions within and between systems, and the presence of overlapping control loops have promoted the conceptualization of nonlinear systems, exhibiting complexity [1].

The emergent field of systems physiology exploits the idea that complexity is mirrored in the temporal structure of a system's output variable. By analyzing physiological time series generated by control systems (e.g., the autonomic control of heart rate [1,2] or the somatic control of postural sway when standing upright [3,4]), researchers have discovered a preserved richness of the information carried by the output signals across multiple timescales. This richness in physiological signals can be assessed based on sample entropy [5], a measure of the irregularity of a time series obtained by calculating the probability that segments (also called vectors) of similar m samples remain similar when

the segment length increases to $m + 1$. Entropy-based complexity metrics relate to the information content of a signal by quantifying the degree of regularity or predictability over one or more scales of time. To address this issue, Costa et al. [1,2] have proposed a multiscale entropy (MSE) method that consists of a coarse-graining process and sample entropy computations to measure the complexity of a time series at different temporal scales.

The true strength of this method lies in considering the sample entropy value over multiple time scales rather than one unique scale. By considering many scales, one can evaluate how far a system deviates both from emitting white noise (meaning a degraded network organization) and emitting a very regular signal, which is interpreted as too strict an organization and a lack of flexibility.

In agreement with these interpretations, experimental applications have demonstrated a degraded entropy in cardiac and postural dynamics associated with frailty, aging, impairments, or diseases [1,3,4,6–19]. By contrast, high entropy is generally associated with an elevated capacity to adjust to an ever-changing environment [8], and elevated values are often observed in young healthy people [1].

During a dual-task protocol, the degradation of entropy in postural sway is exacerbated in aged people [3,8], thus indicating a failure in the dynamic re-organization of control. A similar phenomenon was observed in cardiovascular control when comparing nocturnal and diurnal MSEs of heart rate dynamics [1]. During waking periods, complexity raised in young individuals but vanished in old-age individuals, which lets the authors suppose that environmental stimuli (and the need for multi-tasking) may exceed a system's capacity, thus prohibiting an adequate re-organization in aged people.

One can ask whether stimuli not exceeding a system's capacity leads to an adequate re-organization of physiological control, and whether this is reflected in a greater signal entropy. In other words, it is unclear to date if the capacity to cope with a cognitive task in a healthy young to middle-age population is reflected in the entropy of a control system's output, while a degraded entropy seems to be the rule among old-aged individuals.

The aim of the present study is to assess the dynamic organization of control when performing cognitive tasks using the temporal behavior of heart rate and postural dynamics according to a multiscale entropy approach. We hypothesized that entropy would increase during the cognitive tasks, thus highlighting a flexible adaptation of neurophysiological control in our healthy participants.

2. Materials and Methods

2.1. Population

Thirty-four volunteers (8 women, 26 men) gave their written informed consent to participate in the present study in accordance with a local institutional review board policy and with the principles of the Declaration of Helsinki. The mean and standard deviation values of participants' age and body mass indexes were 30.5 ± 14.0 years (range: 18–59) and 21.1 ± 1.9 kg/m², respectively. Among the women, four were using oral contraceptives, five reported being in the follicular phase of their menstrual cycle and three were in the luteal phase. All volunteers had a university education.

None of the participants reported neurological or physiological disorders. Participants were asked to avoid alcohol and caffeinated beverages for the 12 h preceding the experiment, but also to abstain from heavy physical activity.

2.2. Protocol

The experimental protocol included recordings of heart rate dynamics and postural dynamics, according to reference (Ref) and cognitive tasks (Cog). Recordings of heart rate dynamics lasted 10 min during which the participants were sitting down in a quiet environment, breathing normally (at a spontaneous rate), and either facing a blank computer screen (Ref), or performing cognitive tasks displayed on the screen (Cog). Recordings of postural dynamics lasted 51.2 s, during which the participants had to stand upright on a force platform, either looking at a black cross 4 m ahead

(Ref), or performing a cognitive task displayed on a screen 4 m ahead (Cog). This study followed a randomized crossover design in which participants executed either cardiac or postural measurements first, and, in each of these two blocks of measurements, either Ref or Cog was executed first.

2.3. Recordings of RR Interval Time Series

Cardiac interbeat (RR interval) time series were recorded from a bipolar electrode transmitter belt Polar H7 (Polar, Finland) fitted to the chest of the subject and connected to an iPod (Apple, Cupertino CA, USA) via Bluetooth. A smartphone application was used to continuously store the transmitted RR intervals. About 500–600 successive RR intervals were recorded over 10 min, the exact length of the RR interval time series depending on the average heart rate of each participant. For further analyses, the RR interval time series were exported to Matlab (Matworks, Natick, MA, USA).

2.4. Recordings of Center of Pressure Time Series

Anteroposterior (AP) and mediolateral (ML) postural sway was assessed from the center of pressure (COP) trajectory and recorded by a platform equipped with three strain gauges (Winposturo, Medicapteurs, 40 Hz/16b, Balma, France). Participants stood barefoot with feet abducted at 15° from the median line and heels separated by 4 cm. Participants' eyes were open and their arms hung loosely at their sides. COP trajectories were recorded at a sampling frequency of 40 Hz for 51.2 s (thus providing 2048 data points). The AP and ML time series were exported to Matlab (Matlab R2017b, Mathworks) for further analyses.

2.5. Cognitive Tasks

During Cog, participants performed cognitive tasks chosen to solicit frontal cortical lobes, cerebral areas where executive functions operate [20,21].

During the entire 10-min recordings of heart rate dynamics, participants performed four tests that followed one another in this order: the Stroop Color and Word Test (SCWT) [22], the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) [23], a visual version of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) [24], and a semantic fluency task [25]. In order to ensure that participants remained silent during these tests, they wrote their answers to the test. The durations of each task were the following: 3 min for the SCWT, 2.5 min for the HSCT, 3 min for the PASAT, and 1.5 min for the semantic fluency task. SCWT is a task that forces inhibition of cognitive interference, which occurs when the processing of a stimulus feature affects the simultaneous processing of another attribute of the same stimulus [22]. The HSCT taps into response initiation and response inhibition [23]. The PASAT requires attentional functioning, working memory, and information processing speed [24]. The semantic fluency task consisted of spontaneous narration about a given topic (e.g., supermarkets) [25].

Due to the short duration of the recordings of postural dynamics (51.2 s), SCWT alone was administrated. Participants answered verbally.

2.6. Analysis of RR Interval Time Series: Classic Indices

Due to technical issues, two participants (one woman and one man) were excluded from the RR interval time series analyses. All computations were performed in Matlab using available functions and custom-designed routines. The raw data of heart rate variability (HRV; RR interval time series) were inspected for artifacts. Occasional ectopic beats (irregularity of the heart rhythm involving extra or skipped heartbeats such as extrasystole and consecutive compensatory pause), were visually identified and manually replaced with interpolated adjacent RR interval values. Classic indices were then calculated in time and frequency domains. The mean of RR interval values was calculated. The root mean square of successive differences (RMSSD) was obtained by calculating the first difference, a discrete analog of the first derivative, which is a standard method for removing slow varying trends in a signal and highlights the power of high-frequencies that are associated with parasympathetic modulations of the heart rate [26]. In the frequency domain, discrete Fourier transform was performed

after 4 Hz resampling using a cubic spline interpolation. The computation of signal power in fixed bands between 0.04 and 0.15 Hz for the low frequencies (LFs) and between 0.15 and 0.4 Hz for the high frequencies (HFs), allowed the calculation of the ratio LF/HF (an index of the sympathovagal balance) [26].

2.7. Analysis of Center of Pressure Time Series: Classic Indices

To evaluate the main features of postural control, here we computed the 95% confidence ellipse area, which is expected to enclose approximately 95% of the points on the COP path [19]. As well, the average velocity along the AP and the ML axes was computed. In the frequency domain, the spectral energy was assessed on ML and AP axes based on the power spectral density (PSD) obtained with fast Fourier transform.

2.8. Analysis of Complexity: Entropy Indices

The refined composite multiscale entropy (RCMSE) [27] was computed from both RR interval time series and postural time series in order to investigate signal complexity. As mentioned by Wu et al., the RCMSE method proposes improve the MSE method for short time series [2,27] by increasing the accuracy of entropy estimation and reducing the probability of inducing undefined entropy [27]. Undefined entropy may result from computations of short time series where no template segments (vectors) are matched to one another.

In brief, in the original MSE algorithm [1,2], the analyzed time series $x = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ is coarse grained using non-overlapping windows to obtain the representation of the original time series at different time scales τ . The algorithm detects how many segments (vectors) of size m remain similar at size $m + 1$ in the time series. Hence, the number of matched vector pairs indicates the level of signal regularity. Due to a reduction of the original signal by a factor of τ , the time series at large scale factors is composed of much fewer data points than the original one [27,28]. This is a concern for the accuracy of entropy calculation, mainly in short time series. A first attempt to address this accuracy concern was the development of composite multiscale entropy (CMSE) [29], whose main gain relies on considering all possible starting points at a given scale for the coarse-grained process, then calculating the averaged sample entropy for each scale. It was observed that CMSE, despite possessing a greater accuracy, increases the probability of inducing undefined entropy. To address this particular concern, Wu et al. (2014) [27] developed refined composite multiscale entropy (RCMSE), a method that uses the number of matched vector pairs for each scale factor τ and also for all (k) τ coarse-grained time series. Hence, it is unlikely even for short time series that the sum of matched vector pairs are zeros.

Briefly, the RCMSE algorithm consists of the following procedures (see detailed method in [27]):

1. At each scale factor of τ , the number of matched vector pairs $n_{k,\tau}^{m+1}$ and $n_{k,\tau}^m$ is calculated for all (k) τ coarse-grained series, with m corresponding to the sequence length considered. In the present study, $m = 2$.
2. The RCMSE at a scale factor of τ is provided as follows, with r corresponding to the tolerance for matches. In the present study, $r = 0.15$ of the standard deviation of the initial time series x [30].

$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m} \right) \quad (1)$$

The length of the original time series determines the largest analyzed scale [1,27,31]. In this study, RCMSE was assessed over a range of scales from 1 to 4 for RR interval time series and over a range of scales from 1 to 14 for postural times series, a difference that was due to different sample sizes of RR interval (500 to 600 samples) and postural (2048 samples) times series.

The RCMSE curve is obtained by plotting entropy values for each coarse-grained time series as a function of scales. The cardiac entropy index (E_C) and postural entropy index (E_P) are the area

under the corresponding RCMSE curves (areas calculated using the trapezoidal rule) (Figure 1) [1,27]. As recommended by Gow et al. [31], entropy indices were computed after pre-processing time series using empirical mode decomposition (EMD) [32]. EMD decomposes a signal into a sum of intrinsic mode functions (IMFs) and a residual trend. This residual trend was subtracted to remove the drift, which has been identified as a source of error in entropy assessments [31].

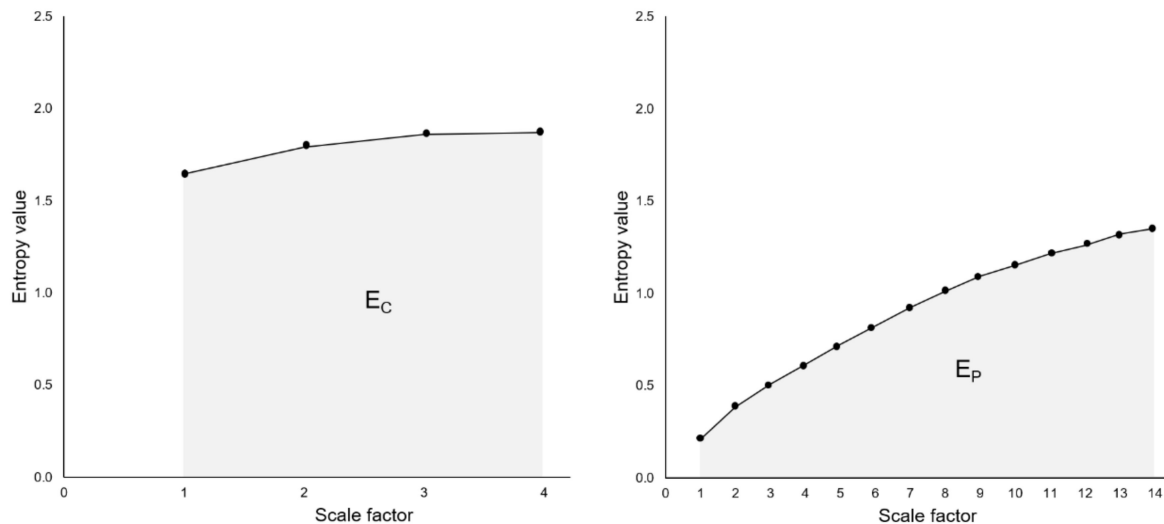


Figure 1. Cardiac entropy index (E_C , left) and postural entropy index (E_P , right), calculated from the areas under the refined composite multiscale entropy (RCMSE) curves.

We tested the hypothesis that the complexity of our time series is encoded in the sequential ordering, and that this ordering is not fortuitous. For that, we built surrogate time series by shuffling the sequence of data points (randomly reordering). RCMSE curves are presented comparatively (see the figure in Section 3.2).

2.9. Statistical Analyses

All statistical procedures were conducted by use of XLSTAT (Addinsoft, 2019, XLSTAT statistical and data analysis solution, Long Island, NY, USA). Classic and entropy indices were tested for normality (Shapiro-Wilk test). These indices were compared between Ref and Cog conditions (two-tail t -test or Wilcoxon test). Following the American Statistical Association statement on statistical significance and p -values, we did not base our scientific conclusions only on whether a p -value passes a specific threshold (usually, $p < 0.05$). Measures of detection sensitivity theory were additionally employed to assess sensitivity and specificity of the obtained indices, including the receiver operating characteristic (ROC) [33]. The area under the ROC curve indicates the probability that the index will assign a higher value to a positive instance than to a negative one [34]. Youden's index ($J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$) assesses the performance of the detector.

3. Results

Figure 2 shows typical signal outputs from the two explored neurophysiological systems obtained for a single participant: RR interval times series under reference (Ref) and cognitive (Cog) conditions are shown in the top panel; anteroposterior (AP) and mediolateral (ML) time series of the COP trajectory are reported below in middle and bottom panels respectively.

Mean values of classic and entropy indices derived from the signals obtained from our participants are reported in Table 1.

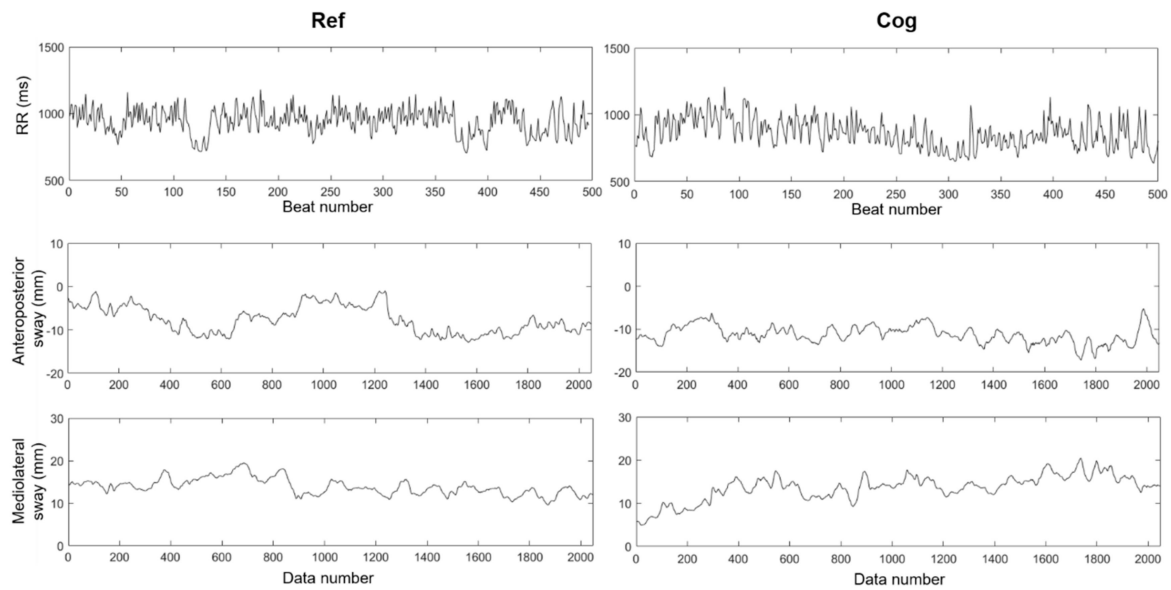


Figure 2. Top: RR interval time series from a representative participant in reference (Ref, left) and cognitive (Cog, right) conditions. Middle and bottom: anteroposterior (AP, middle) and mediolateral (ML, bottom) center of pressure (COP) time series, the horizontal axes are the same for these plots.

Table 1. Classic and entropy indices calculated from RR interval time series and from anteroposterior and mediolateral center of pressure time series, during reference and cognitive conditions.

Heart Rate Dynamics	Ref	Cog
RR intervals (ms)	952 ± 120	915 ± 131 **
RMSSD (ms)	58 ± 36	52 ± 30
LFs (ms ²)	2243 ± 2058	1894 ± 1602
HF (ms ²)	1459 ± 1448	1150 ± 1196
LFs/HFs	2.96 ± 3.09	2.82 ± 2.62
E _C	5.45 ± 0.60	5.75 ± 0.69 *
Postural Dynamics	Ref	Cog
95% confidence ellipse (mm ²)	217.5 ± 148.5	184.7 ± 103.5
AP velocity (mm·s ⁻¹)	4.4 ± 1.1	5.1 ± 1.2 ***
AP energy (mm ²)	10.29 ± 19.1	9.04 ± 5.5
AP E _p	11.81 ± 3.07	14.45 ± 3.27 ***
ML velocity (mm·s ⁻¹)	4.9 ± 1.6	5.3 ± 1.5 *
ML energy (mm ²)	6.42 ± 3.59	8.00 ± 5.54
ML E _p	13.99 ± 2.76	14.72 ± 3.03

Values provided are mean ± standard deviation. Ref: reference condition; Cog: cognitive condition; RMSSD: root mean square of successive differences; LFs: low frequencies; HF: high frequencies; E_C: cardiac entropy index; AP: anteroposterior; E_p: postural entropy index; ML: mediolateral. Differences between Ref and Cog are expressed as *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

3.1. Classic Indices in Temporal and Frequency Domains

The mean RR decreased (heart rate increased) under the Cog conditions ($p < 0.001$, two-tail Wilcoxon test).

None of the classic temporal (RMSSD) or frequency-derived heart rate variability (HRV) indices (LF, HF, LF/HF) differed between Ref and Cog, meaning that power at any given frequency did not change during Cog. Regarding posture, no difference in 95% confidence ellipse or total PSD-derived energy was observed in the COP displacement signals, while the COP velocity differed (AP $p < 0.001$, two-tail Wilcoxon test and ML $p = 0.046$, two-tail Wilcoxon test).

3.2. Entropy Indices

As expected, the RCMSE curves for the shuffled (randomly ordered) time series markedly differed from the RCMSE curves for the original time series (Figure 3). Entropy as a function of scales exhibited a monotonic decrease in shuffled time series, which is characteristic of random (white) noise [1,3]. By contrast, heart rate and postural dynamics exhibited typical behavior of a complex system, where the richness of carried information (as represented by entropy at a given scale) do not vanish when observed in longer timescales.

The main entropy index values (E_C and E_P) are presented in Table 1. As a main finding here, the E_C index obtained during Cog was higher than the index obtained during Ref ($p = 0.016$, two-tail Wilcoxon test).

As well, along the AP axis where most of the postural (dys)regulation occurs [35,36], the E_P index obtained during Cog was higher than the index obtained during Ref ($p < 0.001$, two-tail t-test). The ML E_P indices did not differ between Ref and Cog (Table 1).

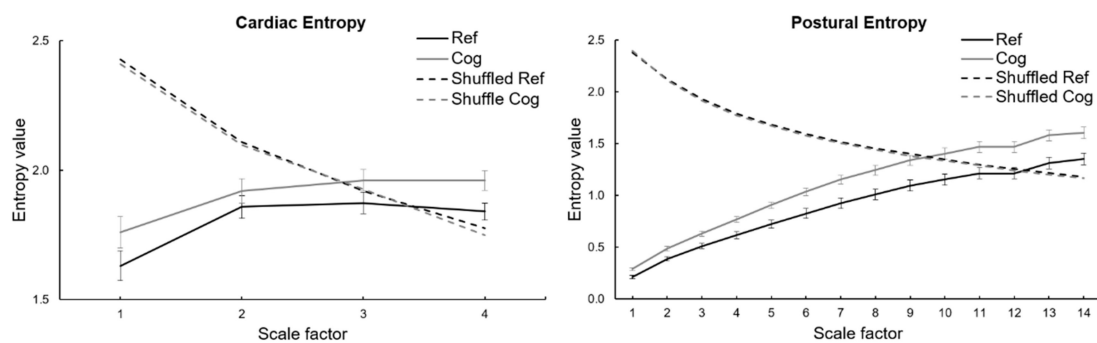


Figure 3. Refined composite multiscale entropy (RCMSE) analysis of RR interval time series (left) and center of pressure time series on anteroposterior axis (right) during reference (Ref) and cognitive (Cog) conditions. The RCMSE curves were obtained by connecting the group mean values of sample entropy for each scale. The error bars represent standard errors. The RCMSE curves for the surrogate shuffled time series are also presented.

3.3. ROC Curves Analysis

The ROC curves are shown in Figure 4, and the corresponding areas under the curves (AUC) and the Youden’s indexes are reported in Table 2. The greatest AUC was obtained for entropy of both cardiac (0.67) and postural (0.72) time series, thus indicating that entropy showed a higher probability to assign a higher value to a positive instance than to a negative one.

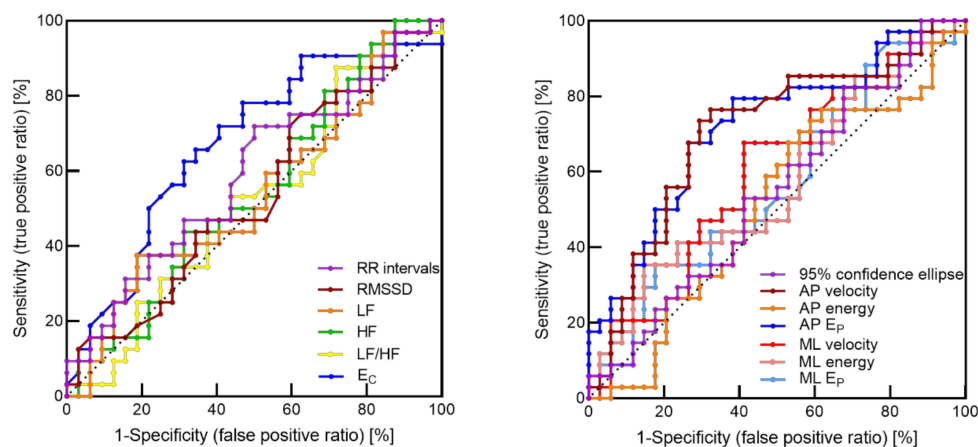


Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curves (sensitivity vs 1-specificity) for cardiac (left) and postural (right) indices. RMSSD: root mean square of successive differences; LF: low frequency; HF: high frequency; E_C : cardiac entropy index; AP: anteroposterior; E_P : postural entropy index; ML: mediolateral.

Table 2. Sensitivity analysis of cardiac and postural indices.

Heart Rate Dynamics	<i>J</i>	AUC
RR intervals	0.22	0.59
RMSSD	0.13	0.54
LFs	0.19	0.54
HFs	0.13	0.54
LFs/HFs	0.16	0.52
E_C	0.31	0.67
Postural Dynamics	<i>J</i>	AUC
95% confidence ellipse (mm ²)	0.15	0.55
AP velocity	0.44	0.71
AP energy	0.15	0.51
AP E_P	0.41	0.72
ML velocity	0.27	0.60
ML energy	0.21	0.67
ML E_P	0.18	0.56

J: Youden's index; AUC: area under the ROC curve; RMSSD: root mean square of successive differences; LFs: low frequencies; HFs: high frequencies; E_C : cardiac entropy index; AP: anteroposterior; E_P : postural entropy index; ML: mediolateral.

4. Discussion

In this study we attempted to highlight the possible links between entropy measurements in two distinct neurophysiological networks and the systems complexity that probably facilitates the auto-organization and flexible adaptability in our healthy participants.

The main finding was that performing cognitive tasks resulted in a heightened entropy in heart rate and postural oscillations in young healthy people when compared to quiet conditions, as hypothesized. This may demonstrate that eliciting brain activity induced a remodeling in involuntary control networks, leading to a greater richness in signal information. This result is coherent with a great flexibility in our healthy young participants, which contrasts with a decline in entropy reported in older-aged individuals during a dual-task [3,8]. Both the elevation of entropy during cognitive tasks and the fact that two different neurophysiological systems behave in the same way represent original findings in the present study.

The link between central (cognitive) and peripheral regulations has been widely acknowledged. As a topic of growing interest, heart–brain interactions rely on a complex network of interconnected neural structures in the central autonomic network, whose functions are organized at the forebrain, brainstem, and spinal levels [37–41]. As shown by functional imaging, cortical and subcortical brain activities influence autonomic outflow to the periphery [42–45]. In our conditions, executive functions and associated prefrontal regions were involved during the imposed cognitive tasks. It is likely that the recruitment of brain regions reverberated throughout the autonomic outflow, as reflected in the heightened complexity revealed here by the RCMSE metrics in heart rate dynamics.

The rise in cardiac entropy is a marker of complex dynamics, which has been shown to reflect an underlying highly dimensional system with multiple interacting components associated with a high level of functionality [46,47]. Therefore, we can suggest that the observed increase in entropy during the cognitive tasks relies on remodeling and adaptability from the baseline, triggered by the recruitment and the interactions between brain components. This capacity to reorganize the control network in such a way that complexity is increased underscores a system's reserve that is not exhausted by any of our conditions [1]. This observation is in agreement with Costa et al. [1], who demonstrated that cardiac entropy (MSE) rose in healthy young people when facing diurnal challenges (waking period) that are absent during the night (sleep period). Cardiac entropy failed to increase comparatively in older-aged subjects. Other complexity metrics of HRV dynamics, such as fractal long-range properties in the temporal structure, provided additional evidence that cardiac complexity rises when the brain

performs executive functions, which was reflected in clearer 1/f noise [48]. Yet, entropy metrics may provide greater reliability for analyzing complexity from short-term HRV, because fractal properties are mainly dictated by power versus frequency characteristics of two dominant oscillators relying on vagal and sympathetic controls [49]. Hence, the “true fractal” component of the spectrum should be assessed only on frequencies < 0.04 Hz, which requires long-lasting RR interval time series recordings [50]. Noticeably, RCMSE provided satisfactory results for the presence of a complex (1/f) system’s behavior in our conditions (10 min recordings).

MSE has traditionally been computed to study the COP trajectory as an index of complexity in the neurophysiological control of posture, and a number of recommendations have been very useful in this domain [31]. The pre-processing of the COP signal in the present study (EMD filtering) is part of the cautious approach that is recommended. While it is usually reported that dual-tasking provides a decline in entropy among older-age individuals, we clearly show in this study that COP entropy rose (rather than dropped) in our young healthy participants. This highlights an adaptive capacity when recruiting cognitive functions and their related brain regions, which contrasts with the degraded [3,8], but reversible [51], flexibility in older-aged dual-tasking.

It is not trivial to observe a similar behavior (the increase of entropy) in the present study both in relation to cardiovascular and postural control among our participants as a response to the cognitive task. These systems are markedly different; while the cardiac control relies on neurovisceral integration, the postural sway results from the somatosensory integration of exteroceptive and proprioceptive information. The rise in entropy therefore seems ubiquitous, and as such may reflect an adequate dynamic organization of neurophysiological control with improved interactions both within and between systems, whatever their neural structures.

Although the discovery of an increase in systems complexity in response to cognitive tasks is original in the present study, previous recent experiments have demonstrated that specific interventions may improve a degraded complexity. In humans, the capacity to restore a degraded postural complexity in aged people has been shown following mind–body interventions [4,7,9]. As well, walking arm-in-arm has recently been shown as an efficient way to restore walking complexity among older-aged individuals [52]. For years, degraded complexity markers (fractal or entropy metrics) in physiological signal outputs have been associated with impaired physiological control. The present study participates in the recent demonstrations of a heightened complexity marker indicating improved neurophysiological control.

5. Conclusions

By comparing quiet and cognitive task conditions, MSE-based metrics emphasize an adaptive systems capacity and a potential remodelling of cardiac and postural control systems under temporary states of cognitive tasks. The rise in entropy associated with cognitive functions, which contrasts with a decline reported in old people, illustrates improved interactions across brain regions and peripheral control loops, leading to a great richness in regulatory information. This demonstrates that the functional reserve capacity was not reached by our young healthy participants under our conditions. The issue of overwhelmed control systems in healthy young people confronted with cognitive tasks remained to be explored, through varying cognitive workloads or combining them with challenging emotions (e.g., stress), for example. It would be great to observe that whether, after heightening entropy in young people, more strenuous cognitive loads (with or without additional stressors) could push control systems to their adaptive limits, and whether this is reflected by a decline in entropy. It is unknown if the two distinct neurophysiological systems will keep demonstrating a similar behaviour when one faces such gradual challenges. With further study, even more credit could be gained towards entropy metrics and their capacity to faithfully reflect tight adjustments in complex physiological systems during gradual stimulations.

6. Limitations

Despite appealing results, the present study was not without limitations. The number of participants might have been augmented, in particular the number of females offering the opportunity to explore sexual dimorphism, as noted elsewhere [53]. Regarding gender, it was noted that even a methodological choice for MSE may influence physiological interpretations due to sex-related differences in cardiovascular dynamics [30]. While we used a fixed tolerance r at all scales in this study, an alternative method suggests adjusting the tolerance to the standard-deviation changes after coarse graining [30]. This might improve MSE estimation of heart rate and could be tested on the present data. It is presently unlikely that adopting an alternative (among many possible) usage of MSE could change the main conclusions of the present study; indeed, RCMSE on shuffle time series was computed here, clearly highlighting the distance from a random neurophysiological control and the capacity of RCMSE to distinguish quiet and cognitive task conditions (Figure 3). Finally, we have no explanation for the lack of change in ML entropy due to the cognitive task during postural regulation. Further studies are needed to explore the potential role of certain instances that could dominantly aggregate AP information, making complex AP regulations more responsive than ML.

Author Contributions: Conceptualization, E.B. and V.D.-A.; Methodology, E.B. and V.D.-A.; Software, E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A.; Validation, E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A.; Formal analysis, E.B.; Investigation, E.B.; Resources, E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A.; Data curation, E.B.; Writing—Original draft preparation, E.B., L.M.A., and V.D.-A.; Writing—Review and editing, E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors thank Yoel Kidane for reviewing the English manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys. Rev. E Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* **2005**, *71*, 021906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 68102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kang, H.G.; Costa, M.D.; Priplata, A.A.; Starobinets, O.V.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K.; Kiely, D.K.; Cupples, L.A.; Lipsitz, L.A. Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2009**, *64*, 1304–1311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wayne, P.M.; Gow, B.J.; Costa, M.D.; Peng, C.-K.; Lipsitz, L.A.; Hausdorff, J.M.; Davis, R.B.; Walsh, J.N.; Lough, M.; Novak, V.; et al. Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control: Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e114731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Richman, J.S.; Moorman, J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, H2039–H2049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Costa, M.; Priplata, A.A.; Lipsitz, L.A.; Wu, Z.; Huang, N.E.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Noise and poise: Enhancement of postural complexity in the elderly with a stochastic-resonance-based therapy. *Europhys. Lett.* **2007**, *77*, 68008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wayne, P.M.; Manor, B.; Novak, V.; Costa, M.D.; Hausdorff, J.M.; Goldberger, A.L.; Ahn, A.C.; Yeh, G.Y.; Peng, C.-K.; Lough, M.; et al. A systems biology approach to studying Tai Chi, physiological complexity and healthy aging: design and rationale of a pragmatic randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials* **2013**, *34*, 21–34. [[CrossRef](#)]
- Manor, B.; Costa, M.D.; Hu, K.; Newton, E.; Starobinets, O.; Kang, H.G.; Peng, C.K.; Novak, V.; Lipsitz, L.A. Physiological complexity and system adaptability: Evidence from postural control dynamics of older adults. *J. Appl. Physiol.* **2010**, *109*, 1786–1791. [[CrossRef](#)]

9. Manor, B.; Lipsitz, L.A.; Wayne, P.M.; Peng, C.-K.; Li, L. Complexity-based measures inform Tai Chi's impact on standing postural control in older adults with peripheral neuropathy. *BMC Complement. Altern. Med.* **2013**, *13*, 87. [[CrossRef](#)]
10. Busa, M.A.; Jones, S.L.; Hamill, J.; van Emmerik, R.E.A. Multiscale entropy identifies differences in complexity in postural control in women with multiple sclerosis. *Gait Posture* **2016**, *45*, 7–11. [[CrossRef](#)]
11. Gruber, A.H.; Busa, M.A.; Gorton Iii, G.E.; Van Emmerik, R.E.A.; Masso, P.D.; Hamill, J. Time-to-contact and multiscale entropy identify differences in postural control in adolescent idiopathic scoliosis. *Gait Posture* **2011**, *34*, 13–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Tsai, C.-H.; Ma, H.-P.; Lin, Y.-T.; Hung, C.-S.; Hsieh, M.-C.; Chang, T.-Y.; Kuo, P.-H.; Lin, C.; Lo, M.-T.; Hsu, H.-H.; et al. Heart Rhythm Complexity Impairment in Patients with Pulmonary Hypertension. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Liu, H.; Yang, Z.; Meng, F.; Huang, L.; Qu, W.; Hao, H.; Zhang, J.; Li, L. Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis. *Epilepsy Behav.* **2018**, *83*, 168–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Silva, L.E.V.; Lataro, R.M.; Castania, J.A.; da Silva, C.A.A.; Valencia, J.F.; Murta, L.O.; Salgado, H.C.; Fazan, R.; Porta, A. Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive, and sinoaortic-denervated rats: classical and refined approaches. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2016**, *311*, R150–R156. [[CrossRef](#)]
15. Silva, L.E.V.; Lataro, R.M.; Castania, J.A.; Silva, C.A.A.; Salgado, H.C.; Fazan, R.; Porta, A. Nonlinearities of heart rate variability in animal models of impaired cardiac control: contribution of different time scales. *J. Appl. Physiol.* **2017**, *123*, 344–351. [[CrossRef](#)]
16. Silva, L.E.V.; Silva, C.A.A.; Salgado, H.C.; Fazan, R. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2017**, *312*, H469–H477. [[CrossRef](#)]
17. Marwaha, P.; Sunkaria, R.K. Exploring total cardiac variability in healthy and pathophysiological subjects using improved refined multiscale entropy. *Med. Biol. Eng. Comput.* **2017**, *55*, 191–205. [[CrossRef](#)]
18. O'Keefe, C.; Taboada, L.P.; Feerick, N.; Gallagher, L.; Lynch, T.; Reilly, R.B. Complexity based measures of postural stability provide novel evidence of functional decline in fragile X premutation carriers. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2019**, *16*, 87. [[CrossRef](#)]
19. Jiang, B.C.; Yang, W.-H.; Shieh, J.-S.; Fan, J.S.-Z.; Peng, C.-K. Entropy-based method for COP data analysis. *Theor. Issues Ergon. Sci.* **2013**, *14*, 227–246. [[CrossRef](#)]
20. Miyake, A.; Friedman, N.P.; Emerson, M.J.; Witzki, A.H.; Howerter, A.; Wager, T.D. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cogn. Psychol.* **2000**, *41*, 49–100. [[CrossRef](#)]
21. Vendrell, P.; Junqué, C.; Pujol, J.; Jurado, M.A.; Molet, J.; Grafman, J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* **1995**, *33*, 341–352. [[CrossRef](#)]
22. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* **1935**, *18*, 643–662. [[CrossRef](#)]
23. Burgess, P.W.; Shallice, T. *The Hayling and Brixton Tests*; Thames Valley Test Company: Bury St Edmunds, UK, 1997.
24. Gronwall, D.M. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept. Mot. Skills* **1977**, *44*, 367–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Stokholm, J.; Jørgensen, K.; Vogel, A. Performances on five verbal fluency tests in a healthy, elderly Danish sample. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging. Neuropsychol. Cogn.* **2013**, *20*, 22–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Camm, A.J.; Malik, M.; Bigger, J.T.; Breithardt, G.; Cerutti, S.; Cohen, R.J.; Lombardi, F. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* **1996**, *17*, 354–381.
27. Wu, S.-D.; Wu, C.-W.; Lin, S.-G.; Lee, K.-Y.; Peng, C.-K. Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Phys. Lett. A* **2014**, *378*, 1369–1374. [[CrossRef](#)]
28. Humeau-Heurtier, A. The Multiscale Entropy Algorithm and Its Variants: A Review. *Entropy* **2015**, *17*, 3110–3123. [[CrossRef](#)]

29. Wu, S.-D.; Wu, C.-W.; Lin, S.-G.; Wang, C.-C.; Lee, K.-Y. Time Series Analysis Using Composite Multiscale Entropy. *Entropy* **2013**, *15*, 1069–1084. [[CrossRef](#)]
30. Castiglioni, P.; Coruzzi, P.; Bini, M.; Parati, G.; Faini, A. Multiscale Sample Entropy of Cardiovascular Signals: Does the Choice between Fixed- or Varying-Tolerance among Scales Influence Its Evaluation and Interpretation? *Entropy* **2017**, *19*, 590. [[CrossRef](#)]
31. Gow, B.J.; Peng, C.-K.; Wayne, P.M.; Ahn, A.C. Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy* **2015**, *17*, 7926–7947. [[CrossRef](#)]
32. Huang, N.E.; Shen, Z.; Long, S.R.; Wu, M.C.; Shih, H.H.; Zheng, Q.; Yen, N.-C.; Tung, C.C.; Liu, H.H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Eng. Sci.* **1998**, *454*, 903–995. [[CrossRef](#)]
33. Metz, C.E. Basic principles of ROC analysis. *Semin. Nucl. Med.* **1978**, *8*, 283–298. [[CrossRef](#)]
34. Hanley, J.A.; McNeil, B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **1982**, *143*, 29–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Zhou, J.; Habtemariam, D.; Iloputaife, I.; Lipsitz, L.A.; Manor, B. The Complexity of Standing Postural Sway Associates with Future Falls in Community-Dwelling Older Adults: The MOBILIZE Boston Study. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 2924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Błaszczyk, J.W.; Klonowski, W. Postural stability and fractal dynamics. *Acta Neurobiol. Exp.* **2001**, *61*, 105–112.
37. Benarroch, E.E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin. Proc.* **1993**, *68*, 988–1001. [[CrossRef](#)]
38. Thayer, J.F.; Ahs, F.; Fredrikson, M.; Sollers, J.J.; Wager, T.D. 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*, 747–756. [[CrossRef](#)]
39. Thome, J.; Densmore, M.; Frewen, P.A.; McKinnon, M.C.; Théberge, J.; Nicholson, A.A.; Koenig, J.; Thayer, J.F.; Lanius, R.A. Desynchronization of autonomic response and central autonomic network connectivity in posttraumatic stress disorder. *Hum. Brain Mapp.* **2017**, *38*, 27–40. [[CrossRef](#)]
40. Beissner, F.; Meissner, K.; Bär, K.-J.; Napadow, V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J. Neurosci.* **2013**, *33*, 10503–10511. [[CrossRef](#)]
41. Thayer, J.F.; Lane, R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2009**, *33*, 81–88. [[CrossRef](#)]
42. Allen, B.; Jennings, J.R.; Gianaros, P.J.; Thayer, J.F.; Manuck, S.B. Resting high-frequency heart rate variability is related to resting brain perfusion. *Psychophysiology* **2015**, *52*, 277–287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Gianaros, P.J.; Wager, T.D. Brain-Body Pathways Linking Psychological Stress and Physical Health. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* **2015**, *24*, 313–321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Sakaki, M.; Yoo, H.J.; Nga, L.; Lee, T.-H.; Thayer, J.F.; Mather, M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage* **2016**, *139*, 44–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Lane, R.D.; McRae, K.; Reiman, E.M.; Chen, K.; Ahern, G.L.; Thayer, J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* **2009**, *44*, 213–222. [[CrossRef](#)]
46. Lipsitz, L.A. Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2002**, *57*, B115–B125. [[CrossRef](#)]
47. Delignieres, D.; Marmelat, V. Fractal fluctuations and complexity: current debates and future challenges. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **2012**, *40*, 485–500. [[CrossRef](#)]
48. Hoshikawa, Y.; Yamamoto, Y. Effects of Stroop color-word conflict test on the autonomic nervous system responses. *Am. J. Physiol.* **1997**, *272*, H1113–H1121. [[CrossRef](#)]
49. Francis, D.P.; Willson, K.; Georgiadou, P.; Wensel, R.; Davies, L.C.; Coats, A.; Piepoli, M. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man. *J. Physiol.* **2002**, *542*, 619–629. [[CrossRef](#)]
50. Castiglioni, P. Commentary: Decomposition of Heart Rate Variability Spectrum into a Power-Law Function and a Residual Spectrum. *Front. Cardiovasc. Med.* **2018**, *5*, 94. [[CrossRef](#)]
51. Chen, M.-S.; Jiang, B.C. Resistance training exercise program for intervention to enhance gait function in elderly chronically ill patients: Multivariate multiscale entropy for center of pressure signal analysis. *Comput. Math. Methods Med.* **2014**, *2014*, 471356. [[CrossRef](#)]

52. Almurad, Z.M.H.; Roume, C.; Blain, H.; Delignières, D. Complexity Matching: Restoring the Complexity of Locomotion in Older People Through Arm-in-Arm Walking. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 1766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Young, H.; Benton, D. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 16619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annexe 2

OPEN

Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics

Estelle Blons^{1*}, Laurent M. Arsac¹, Pierre Gilfriche^{1,2}, Heather McLeod³, Veronique Lespinet-Najib⁴, Eric Grivel⁴ & Veronique Deschodt-Arsac¹

Many people experience mild stress in modern society which raises the need for an improved understanding of psychophysiological responses to stressors. Heart rate variability (HRV) may be associated with a flexible network of intricate neural structures which are dynamically organized to cope with diverse challenges. HRV was obtained in thirty-three healthy participants performing a cognitive task both with and without added stressors. Markers of neural autonomic control and neurovisceral complexity (entropy) were computed from HRV time series. Based on individual anxiety responses to the experimental stressors, two subgroups were identified: anxiety responders and non-responders. While both vagal and entropy markers rose during the cognitive task alone in both subgroups, only entropy decreased when stressors were added and exclusively in anxiety responders. We conclude that entropy may be a promising marker of cognitive tasks and acute mild stress. It brings out a new central question: why is entropy the only marker affected by mild stress? Based on the neurovisceral integration model, we hypothesized that neurophysiological complexity may be altered by mild stress, which is reflected in entropy of the cardiac output signal. The putative role of the amygdala during mild stress, in modulating the complexity of a coordinated neural network linking brain to heart, is discussed.

Many people experience stress in modern society, which can strongly influence their mental and physical well-being. Short-term physiological and psychological responses to stress are healthy regulations; yet, more prolonged exposure or inadequate responses to stressors can lead to depletion of resources and can be a source of chronic diseases^{1,2}.

We can undoubtedly relate the concept of stress to the works of Walter Cannon³, who first described short-term physiological changes giving rise to the fight-or-flight behavioral responses. Later on, Hans Selye⁴, by studying various physiological stressors, observed consistent effects on the organisms leading him to define stress as “the non-specific response of the body to any demand upon it”. From the works of Mason⁵, most researchers have reconsidered the model of Selye when dealing with psychological stressors, since they are tied to the way we interpret situations or events^{6–8}. This points out that stress is rather a highly individual experience based on the transaction between an individual and its environment^{5,6}. As a matter of fact, the stress reactivity of the organism relies on the personal perception, interpretation and appraisal made about the stressors^{7,8}, which are themselves driven by diverse individual determinants (e.g. personality, socio-economic status...) ^{9–12}. The interpretation of unpredictability, novelty and uncontrollability of a given situation, but also its character of social evaluative threat, are the four factors highlighted to imply a stress response from the body^{5,13}.

When one individual interprets a situation as stressful, there is a need for the body to trigger acute changes that serve the mobilization of energy and resources to coordinate an adequate response^{3–5,14–18}. This response requires the activation of the sympathetic-adrenal-medullary and the hypothalamic-pituitary adrenal axes^{16–18}.

¹Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218, Talence, France. ²CATIE - Centre Aquitain des Technologies de l'Information et Electroniques, Talence, France. ³Univ. Bordeaux, Laboratoire de Psychologie, Santé et Qualité de Vie, EA4109, Bordeaux, France. ⁴Bordeaux INP, Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218, Talence, France. *email: estelle.blons@u-bordeaux.fr

The associated secretion of catecholamines and glucocorticoids allows for short-term changes in blood pressure and heart rate, making the cardiovascular system particularly sensitive to the stress effects¹⁴.

The analysis of heart rate variability (HRV, or RR interval time series) provides information on changes in the tone of vagal (parasympathetic) and sympathetic control of the autonomic nervous system that triggers most of short-term cardiovascular modulations^{19,20}. HRV analyses are believed to provide valuable and relevant markers of acute stress²¹. Connections between the autonomic regulations and the central nervous system have been acknowledged since the 90's²², and further evidenced by neuroimaging studies^{23–27}. Through the central autonomic network (CAN), the brain exerts a tight control on a wide variety of the body's regulations (e.g. viscera, hormonal secretion) that are critical for flexibility and goal-directed behavior²². The CAN components are distributed over a number of interconnected neural structures and parallel pathways managing multiple inputs and outputs^{22,28}. This intricate network is at the origin of the complex control of heart rate dynamics driven by vagal and sympathetic modulations²⁰. From this view point, HRV reveals more than just a healthy cardiac function, but also how the brain achieves flexible control and adaptive regulations¹⁹, allowing us to explore coordinated heart-brain interactions through the concept of neurovisceral integration^{22,29}.

HRV measures have allowed to assess central nervous processes, such as attentional control, emotional regulation and cognition. These assessments mainly focused on time- and frequency-domain analyses of HRV time series^{21,24,25,28}. A great deal of attention has been paid to the tonic vagal control^{28,30–32}, defined as the vagal control under resting-state conditions, where a dominance of vagal power has been linked to an effective prefrontal tonic activity^{25,28,29,33}. Under normal conditions, the prefrontal activity consists of the constant inhibition of subcortical structures such as amygdala^{25,34}. Much less is known on the acute (phasic³¹) response to cognitive challenges. Confusing results have been reported, evidencing either a blunted^{23,35–37} or an enhanced^{31,38} vagal response. Hence, while the relationship between vagal function and cognitive processes seems obvious^{25,28}, it appears to considerably depend on the context³¹. Park *et al.*³¹ suggested an expected rise of vagal response due to one's self-regulatory effort. However, this vagal response could be blunted by an unfavorable context.

When the context is perceived as stressful, it is widely acknowledged that the circuitry linking the prefrontal cortex and the amygdala plays a key role in the stress-related changes in behavior and peripheral physiological reactivity through the autonomic control^{39,40}. Anxiety is known to impair the recruitment of prefrontal control mechanisms and to disrupt this circuitry, which can lead to an amygdaloid hyper-responsivity⁴¹.

It follows from the above that physiological stress effects are initiated in the brain, involve a complex neural organization spanning multiple cerebral structures and intricate autonomic integration, that ultimately impacts cardiac regulations. The literature increasingly finds an interesting correspondence between the complex organization of such neurophysiological systems and the complexity of the time series obtained from their signal outputs^{42,43}. Recently, a link has been shown between complexity markers extracted from HRV time series and cognition, mood and state anxiety^{44,45}. Mainly, entropy (a computation of signal irregularity) has the capacity to reflect the complexity of control systems, like the one controlling heart rate⁴². In Information theory, entropy describes the rate of information that is created by a stochastic source of data. This is also seen in physiological complexity, where the functioning of healthy systems is complex by nature, and a shift toward simplicity is associated with a loss of flexibility and adaptability. As an illustration, cardiac entropy has been shown to vanish with aging and pathology^{42,46,47}. This suggests that an entropy-based approach may add significant value to the understanding of complex neural organization and heart-brain interactions challenged by stressful and/or cognitive conditions^{44,45}.

In the present study, thirty-three healthy participants were asked to perform a cognitive task in different contexts: with and without added stressors, while heart rate dynamics were recorded. While vagal and sympathetic markers were assessed by classic time- and frequency-domain analyses of HRV, the novelty lies in the use of entropy to detect complexity in coordinated heart-brain interactions, in association with stress and cognitive task.

Methods

Population. The study group consisted of 33 healthy volunteers (age: 35.6 ± 13.9 years, 19 women). All the participants gave their written informed consent to participate in the present study in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the institutional review board of the faculty of sport sciences, University of Bordeaux, France. All the experiments respected the principles set by the CNIL (Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés), the CPP (Comité de Protection des Personnes), and the ARS (Agence Régionale de Santé). Participants were recruited among university students and employees: all of whom have had a university education or were undertaking one. Participants were eligible to participate if they did not present prior cardiovascular illnesses (e.g. arrhythmia, heart failure), severe inflammation (e.g. arthritis) or psychological disorders (e.g. burn-out syndrome). Furthermore, they did not take any medication influencing the cardiovascular system (e.g. antidepressant, antipsychotic, antihypertensive, psychotropic). Participants were asked to avoid ingestion of alcohol and caffeinated beverages for the 12 hours preceding each period and to abstain from heavy physical activity the day before the series of experiments.

Protocol. The experimental protocol was designed as three successive situations of a duration of 8 min (as determined by pre-testing), separated by about 10 min during which participants filled out psychological questionnaires. During each situation, participants were seated in front of a computer, breathing at spontaneous rate, while RR interval time series were recorded as described below. The first situation was systematically the reference situation (Ref.), where participants were asked to relax, watching an emotionally neutral documentary film about whales (*Lodyssée des baleines à bosses*, Ross Isaacs, Stan Esecson, 2011). During the following two situations, occurring in a randomized order, they performed a cognitive task without stressors (CT) or with additional stressors (CT + S). Randomization was performed using the formula = *alea()* in a spreadsheet, where participants were attributed a randomized number that determined the order of the situations.

Heart rate recordings and analyses. RR interval time series were directly obtained with ± 1 ms accuracy from a bipolar electrode transmitter belt Polar H7 (Polar, Finland) fitted to the chest of the participant and connected to an iPod (Apple, Cupertino CA, USA) via Bluetooth. A smartphone application (HRV Logger[®]) was used to continuously store RR intervals transmitted by the Polar device. The reliability and accuracy of this Polar device have been previously demonstrated, through comparisons with electrocardiography (ECG) measurements^{48–50}. Over 8 min periods, about 400–500 successive RR intervals were obtained, the exact length of the RR interval time series depending on the average individual heart rate.

The collected RR interval time series were exported to Matlab (Matworks, Natick MA, USA) for further analysis, using available functions and custom-designed routines. Initially, the raw data were inspected for artifacts²⁰. Occasional ectopic beats (irregularity of the heart rhythm involving extra or skipped heartbeats, e.g. extrasystole and consecutive compensatory pause), were visually identified and manually replaced with interpolated adjacent RR interval values.

RR interval time series were analyzed in time-domain and in frequency-domain. The average RR duration, RMSSD (square root of the mean of the sum of the squared differences between adjacent normal RR) as well as power vs. frequency relation were computed, after 4 Hz (regular) resampling using cubic spline interpolation. Power was calculated in fixed bands between 0.04 Hz to 0.15 Hz for the low frequencies (LF, associated with sympathetic activity) and between 0.15 Hz and 0.4 Hz for the high frequencies (HF, associated with vagal activity) after Fourier transform of the resampled RR interval time series²⁰. The ratio LF/HF was calculated, as an index of the sympathovagal balance²⁰.

For the purpose of the present study, complexity in the neurovisceral control of the heart was assessed by computing entropy in RR interval time series, using a recently improved routine: refined composite multiscale entropy (RCMSE)⁵¹. This method is based on multiscale entropy (MSE) and its variant, composite multiscale entropy (CMSE), which were developed to assess complexity in physiological output signals, based on sample entropy over several scales⁴². At each level of resolution (scale), MSE yields a value that reflects the mean rate of creation of information. The overall degree of complexity of a signal is then calculated by integrating the values obtained for a pre-defined range of scales. As discussed by Wu *et al.*⁵¹, RCMSE improved the accuracy of MSE (and CMSE) by reducing the probability of inducing undefined entropy. For the analysis of short time series (as in the present study), RCMSE is strongly recommended⁵¹.

Briefly, the RCMSE algorithm consists of the following procedures (see detailed method in⁵¹):

- (1) The RR interval time series is coarse grained using overlapping windows to obtain the representation of the original time series on different time scales τ . Overlapping windows allow for k coarse-grained series at each scale factor of τ .
- (2) At each scale factor of τ , the number of matched vector pairs $n_{k,\tau}^{m+1}$ and $n_{k,\tau}^m$ is calculated for all (k) τ coarse-grained series, with m (here, $m = 2$) corresponding to the sequence length considered. This calculation refers to the probability that segments (vectors) of m samples that are similar, remain similar when the segment length increases to $m + 1$.
- (3) The RCMSE at a scale factor of τ is provided as follows, with r corresponding to the tolerance for matches. In the present study, $r = 0.15$ of the standard deviation of the initial time series:

$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m} \right) \quad (1)$$

In our conditions, RCMSE was assessed over the range of scales 1 to 3, larger scales being disregarded due to the risk of unreliable results^{51,52}. The cardiac entropy index was calculated from the area under the curve of entropy vs. scale (using the trapezoidal rule) for scales 1, 2 and 3 as illustrated in Fig. 1.

Cognitive task. During both the CT and CT + S situations, participants had to perform a nonverbal cognitive task comprising memorization, mental calculation and logic questions. This task was created using the E-Prime software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA). The participants answered by typing on the computer's keyboard. A total of 23 items were presented in CT and 31 items in CT + S (more items in the same 8 min total duration because limited time to answer an item was part of the stress induction). Despite 23 vs. 31 items, the content of the items remained the same (memorization, mental calculation and logic questions) in each situation CT and CT + S.

Stress induction. To induce stress during CT + S, stressors were chosen based on a meta-analysis of 208 laboratory stress studies¹³. It was shown that physiological responses to stressors are exacerbated when a participant is exposed to a combination of an uncontrollable environment and a social-evaluative threat. Therefore, each question in CT + S was displayed for a predefined time not controllable by the participant. In addition, a visual feedback was displayed when the participant gave a wrong answer. Third, two other persons were present in the room with the participant and acted as an attentive and evaluative audience. Finally, a variety of sound disturbances (e.g. crowd noise) were played continuously during the 8 min situation.

Psychological questionnaires. Participants filled out two questionnaires after each situation in order to assess their state of anxiety and cognitive workload levels. The Spielberger's State-trait anxiety inventory (STAI) was administered to the participants⁵³. The STAI state anxiety scale consists of 20 questions that evaluate the current state of anxiety by using items that measure subjective feelings of apprehension, tension, nervousness and

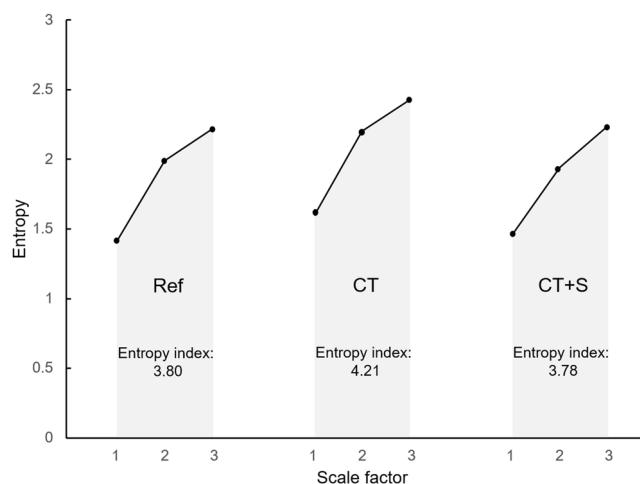


Figure 1. Typical curves of entropy vs. scales in the three experimental situations for one participant. Following a coarse-graining procedure on the RR interval time series, refined composite multiscale entropy (RCMSE) was assessed over the scale 1 to 3. The entropy index was computed for each experimental situation, Ref., CT and CT + S, by calculating the area under the curve. Ref., reference situation; CT, cognitive task situation; CT + S, cognitive task situation under stress.

worry. The use of NASA task load index (NASA-TLX) allowed a self-assessed measure of workload based on six components: mental demand, physical demand, temporal demand, performance, effort, and frustration level⁵⁴. Participants were asked to evaluate each component on a scale, and the weight of each component was then assessed before computing a global index, which is the weighted average of said components.

Statistical analysis. All statistical procedures were conducted by use of XLSTAT (Addinsoft, 2019, XLSTAT statistical and data analysis solution, Long Island, NY, USA). Quantitative measurements are expressed as mean \pm standard deviation.

The group size was determined by power calculation (GPower 3.1.9.2) based on our preliminary data obtained during pre-testing (α error probability: 0.05, power 0.8) mean entropy value, 3.61; standard deviation, 0.47; mean difference 8% [0.289]. This resulted in $n = 34$ (actually 33 participants were ultimately recruited) for one experimental group (Cohen's d effect size: 0.35). No formal power calculation was performed for time- and frequency-domain markers.

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) testing with the post hoc Tukey correction was used to assess the effects of experimental situations on cardiac markers, state anxiety and cognitive workload scores. The variables satisfied the conditions of normality, tested with Shapiro-Wilk test. Unpaired t -test was used when state anxiety was compared between subgroups. Pearson correlation calculations were used to examine the relationship between changes in state anxiety score and cardiac entropy index. A value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

State anxiety scores. While the state anxiety scores exhibited a small range across participants both in Ref. and in CT (respectively: 20–44 and 20–48), in contrast, the range was greater when stressors were added in the CT + S situation (22–76). When analyzed in more detail, this greater range in CT + S allowed us to identify participants with markedly different behaviors and led us to divide the whole population into two subgroups: anxiety responders and anxiety non-responders. The quantitative criterion for subgroup constitution was the stressors-induced changes in individual state anxiety scores, observed when comparing CT and CT + S - as illustrated in Fig. 2. Those individuals exhibiting more than a 20% increase in their anxiety score due to stressors were included in the subgroup of anxiety responders ($n = 20$). The remaining people were included in the subgroup of anxiety non-responders ($n = 13$).

This subdivision did not generate any difference in averaged anxiety score in Ref. situation (29 ± 5 in responders and 28 ± 8 in non-responders). The execution of a cognitive task (CT) did not result in a change in state anxiety in any subgroup. As expected, because it was the criterion for subgroup subdivision, anxiety score in response to stressors (Fig. 2) increased in anxiety responders ($+32 \pm 8\%$, $p < 0.0001$) but not in anxiety non-responders ($+6 \pm 10\%$, ns).

Cognitive workload scores. When analyzing changes in cognitive workload score in response to CT and CT + S, we observed consistent typical behavior in anxiety responders and anxiety non-responders (Fig. 3). The score increased in response to a cognitive task ($+119 \pm 76\%$, $p < 0.0001$, in responders and $+118 \pm 151\%$, $p = 0.0002$, in non-responders) and increased again when stressors were added ($+48 \pm 46\%$, $p < 0.0001$, in responders and $+33 \pm 22\%$, $p = 0.0002$, in non-responders).

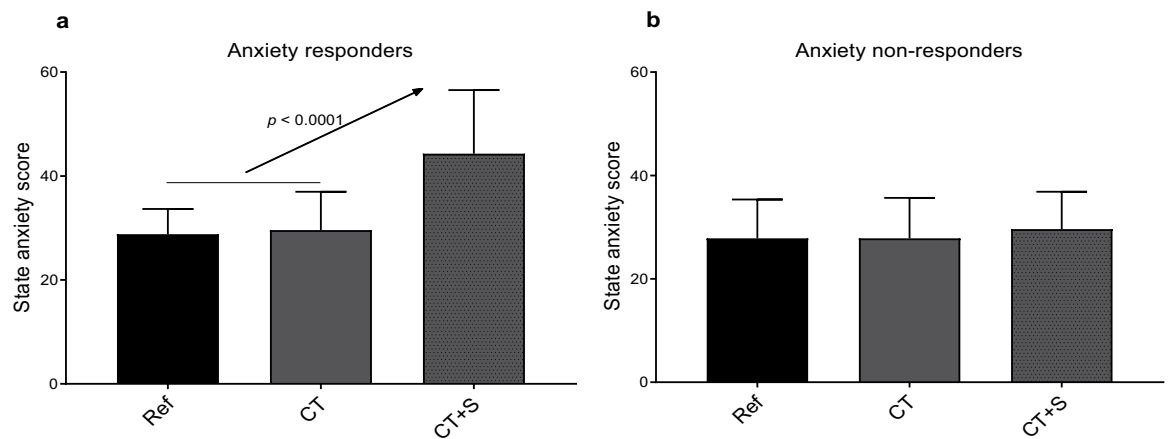


Figure 2. State anxiety score for each experimental situation. Anxiety responders are represented in (a) and anxiety non-responders in (b). Ref., reference situation; CT, cognitive task situation; CT + S, cognitive task situation under stress. Error bars represent the standard deviation.

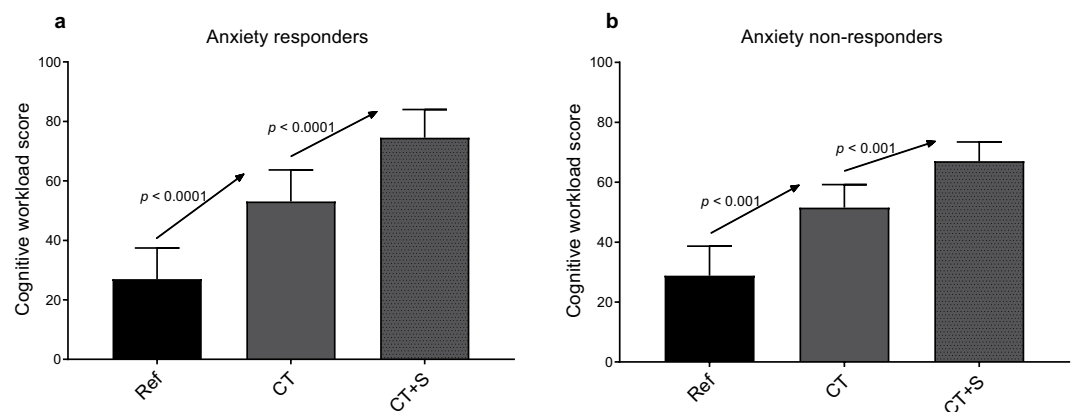


Figure 3. Cognitive workload score for each experimental situation. Anxiety responders are represented in (a) and anxiety non-responders in (b). Ref., reference situation; CT, cognitive task situation; CT + S, cognitive task situation under stress. Error bars represent the standard deviation.

Cardiac autonomic markers. In both subgroups, the mean RR did not change in any situation (Table 1). RMSSD increased between Ref. and CT in each subgroup ($p = 0.026$ in anxiety responders and $p = 0.025$ in anxiety non-responders). Among frequency-domain markers of HRV, only HF power increased between Ref. and CT in non-responders ($p = 0.005$). Both results are associated with vagal enhancement in CT. No change was observed in other autonomic markers (LF power, LF/HF, Table 1). It is worth noting that none of these autonomic markers changed in response to stressors (CT + S, Table 1).

In contrast with the above classic cardiac markers in time-domain and frequency-domain, the entropy marker revealed the physiological impact of stressors during the cognitive task (Table 1, Fig. 4). Further, changes in cardiac entropy brought valuable information about stress when analyzed in relation to the above-mentioned subjective ratings of state anxiety and cognitive workload. While the entropy index increased in CT, both in anxiety responders and non-responders ($+11 \pm 19\%$, $p = 0.026$, in responders and $+8 \pm 10\%$, $p = 0.028$, in non-responders), only anxiety non-responders were able to maintain a high level of entropy in presence of stressors (CT + S). In contrast, entropy dropped in anxiety responders ($-8 \pm 10\%$, $p = 0.005$, Fig. 4).

A deeper analysis of individual responses strengthened the link between entropy and anxiety. As shown in Fig. 5, when stressors were added to CT, individual changes in state anxiety level were correlated with individual changes in cardiac entropy: the greater anxiety, the greater drop in entropy.

Discussion

Previous studies have described top-down heart-brain interactions through a complex network involving the autonomic nervous control of the heart rate²⁸. Here, we have hypothesized that cognitive-induced neural modulations would reverberate in signal complexity of RR interval time series, which could be degraded by stress^{42,55}. A set of vagal, sympathetic and entropy markers was obtained during cognitive task and mild stress situations. The main finding was that both vagal tone and entropy increased during the cognitive task, but entropy alone reflected

SUBGROUP	MARKERS	SITUATIONS		
		Ref.	CT	CT + S
Anxiety responders (n = 20)	RR mean (ms)	854 ± 145	871 ± 136	848 ± 135
	RMSSD (ms)	34 ± 19	43 ± 21*	40 ± 17
	HF (ms ²)	664 ± 829	921 ± 841	727 ± 497
	LF (ms ²)	1111 ± 1075	1545 ± 1136	1416 ± 925
	LF/HF	2.30 ± 1.29	2.57 ± 1.58	2.52 ± 1.20
	Entropy index	3.67 ± 0.49	4.01 ± 0.54*	3.68 ± 0.52 ^{††}
Anxiety non-responders (n = 13)	RR mean (ms)	877 ± 104	883 ± 87	866 ± 79
	RMSSD (ms)	35 ± 20	43 ± 20*	39 ± 18
	HF (ms ²)	730 ± 939	963 ± 1057 ^{**}	797 ± 851
	LF (ms ²)	1060 ± 697	1352 ± 990	1195 ± 708
	LF/HF	3.32 ± 3.58	2.56 ± 2.41	2.94 ± 3.09
	Entropy index	3.67 ± 0.46	3.94 ± 0.38*	3.99 ± 0.37 [#]

Table 1. Physiological markers extracted from heart rate variability time series, in reference, cognitive task and cognitive task under stress situations. Data are reported as mean ± standard deviation. Ref., reference situation; CT, cognitive task situation; CT + S, cognitive task situation under stress; RMSSD, root mean square of the successive differences; HF, high frequencies; LF, low frequencies. Significant differences are expressed as: between Ref. and CT: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ between Ref. and CT + S: # $p < 0.05$, between CT and CT + S: ^{††} $p < 0.01$.

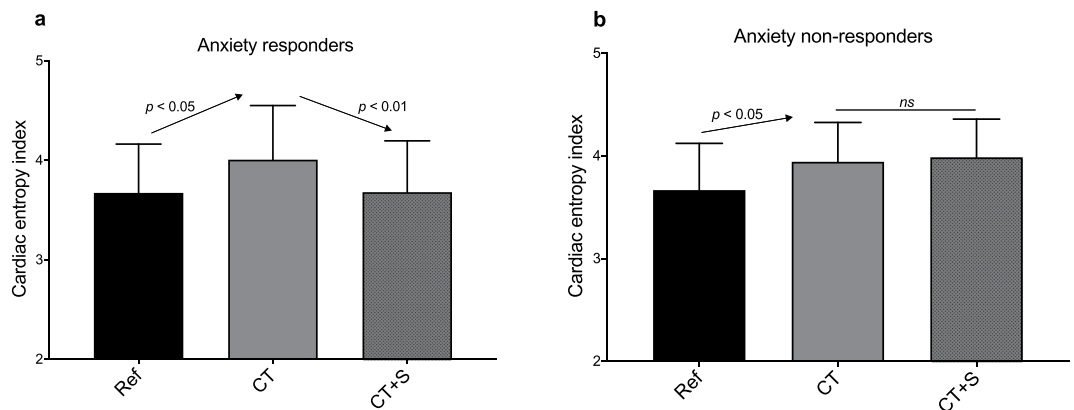


Figure 4. Cardiac entropy index for each experimental situation. Anxiety responders are represented in (a) and anxiety non-responders in (b). Ref., reference situation; CT, cognitive task situation; CT + S, cognitive task situation under stress. Error bars represent the standard deviation.

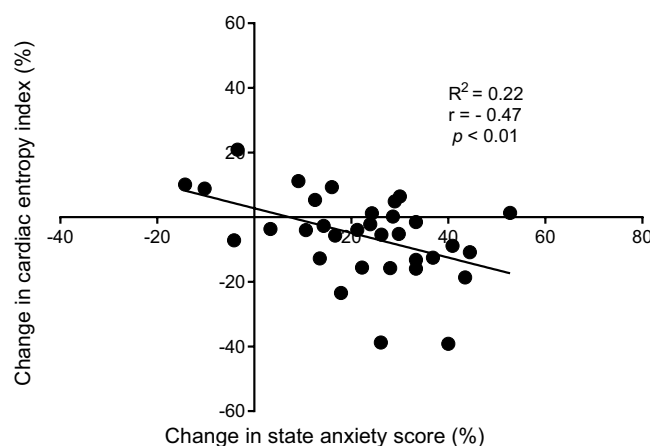


Figure 5. Correlation analysis between change in state anxiety score and change in cardiac entropy index, from the cognitive task (CT) to the cognitive task under stress (CT + S). Changes are expressed in percentage difference.

psychophysiological responses to mild stress. In addition, the correlation between entropy changes and anxiety responsiveness shed new light on the intricate neurophysiological functions and how they are impacted by stress.

Considering that the cardiac response induced by a cognitive task should differ from that induced by stressors^{25,31,32,56}, a challenge in the present study was to distinguish psychological stress from cognitive workload^{57,58}. The cognitive workload is described as the mental cost to operate a task³⁴ and has been shown to increase with working memory tasks and during problem solving⁵⁹. In our conditions, this was reflected in the rise of cognitive workload estimated by the participants in CT (Fig. 3). All participants, irrespective of their subgroup (anxiety responders or anxiety non-responders), perceived the cognitive workload without experiencing an increase in anxiety (Fig. 2).

The rise in cognitive workload was concomitant to a heightened vagal influence on cardiac control (Table 1). Several studies have linked the parasympathetic modulations of the cardiac rhythm by the vagus nerve to cognitive processes, pointing out an index of how strongly top-down appraisals, mediated by cortical-subcortical pathways, shape brainstem activity and autonomic responses^{24,25,31}. Within the framework of the neurovisceral integration model, most studies have focused on the vagal function at rest, associated with the concept of tonic vagal control^{25,56,60,61}. Here, we instead focused on the acute (phasic) vagal response, related to baseline-to-task changes^{28,31}, which has been shown to depend on the context³¹. In our conditions, the observed heightened vagal control in every participant is in agreement with a better attentional control³¹.

In the present study, two subgroups were described among participants, anxiety responders and anxiety non-responders (Fig. 2). This distinction was motivated by the observation that state anxiety response to stressors (CT + S vs. CT) was highly heterogeneous, and the will to understand the psychophysiological meaning of the differences. Anxiety is defined as a negative emotional response to threatening circumstances which is associated with physiological stress arousal^{62,63}. It is common to observe different anxiety patterns when people are facing stressful situations^{13,45}, because there is no common way to react to stressful and challenging environmental exposure⁶⁴. By definition, a stressor is a stimulus that triggers a physiological response when a potential threat is perceived by the brain. This perception depends on intrinsic individual factors⁶⁵, such as personality⁹, socioeconomic status¹⁰, personal history or stored memory⁶⁶. As illustrated, a same stressful situation (CT + S) was interpreted either as innocuous or as a potential threat from one participant to another, as shown by various individual state anxiety. This different perception of stressors, influenced sensory inputs and their respective processing, which led to the well-described variability in physiological responses^{13,67–69}.

As a main finding here, when stressors were added to the cognitive task (CT + S), no additional effect was reflected in vagal markers, whatever the subgroup (Table 1). It has been recently claimed that not only vagal but also sympathetic control could interfere in the relationship between cognitive processes and autonomic cardiac regulations³⁰. This is particularly relevant when studying non-resting conditions, especially those consisting of stress induction. In our conditions, the cardiac sympathetic marker (LF power) did not rise in CT or in CT + S (Table 1). In sum, the analyses of cardiac markers in time-domain (RMSSD) and frequency-domain (HF, LF, LF/HF) were unable to detect stress responses whatever the participant profile, be it an anxiety responder or non-responder. It is worth noting that a mild stress was under investigation here, which could explain the absence of change in heart rate (see mean of RR intervals in Table 1), and vagal or sympathetic tones, even in anxiety responders.

As a key point in the present work, the benefit of a complexity marker to explore neurovisceral integration during mild stress was shown. There is recent evidence that complexity emerges as a promising framework to analyse cardiac-ending signals as a reliable picture of intricate cortical, subcortical and peripheral interactions within the CAN. This evidence is reinforced when studying cognition and stress that challenge a flexible system coordination^{44,45}. Although it is acknowledged that the very mechanisms at the origin of complexity in time series are scarcely identified, physiological complexity has been associated with health⁷⁰ and an elevated capacity to adjust to an ever-changing environment. Among complexity markers, entropy is defined as the main index able to inform about the rate of information production⁷¹, a rate that is heightened in a coordinated system. Notably, in our conditions, cardiac entropy increased during the cognitive task (CT) in each subgroup (Fig. 4), concomitantly with the rise in cognitive workload. This likely reflects a coordinated, flexible and robust neural network taking place for optimal perceptual and cognitive functioning. Recent neuroimaging studies evidenced that the degree of complexity in cerebral BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) signals is positively correlated with cognitive processes such as attention, memory and verbal fluency⁷². Therefore, the rise in cardiac entropy observed in our participants might be an indicator of enhanced heart-brain interactions.

By using a multiscale entropy approach, we showed a decrease in entropy in CT + S situation in anxiety responders, whereas anxiety non-responders maintained the heightened entropy gained during CT (Fig. 4). We draw a parallel with the decrease in cardiac entropy recently showed during university examinations⁴⁵. This leads us to conclude that using a robust entropy-based method of HRV, entropy is a relevant marker of stress-induced changes in heart-brain interactions, even in mild stress conditions. The link observed here, between stress-related anxiety and breakdown in cardiac complexity during a cognitive task, finds support in recent functional imaging of the brain. Neuroimaging has evidenced a reduction in both prefrontal cortex and anterior cingulate cortex activities together with an increase in amygdala activity, associated with anxiety and stress^{41,73–75}. In addition, anxiety reduced top-down control and connectivity between these structures, thus creating a bias towards related responses^{41,74}. Such impairments might be at the origin of the loss of cardiac entropy observed in the present study in anxiety responders. Cardiac entropy could reflect central and autonomic regulations and consequently could reveal the alteration of heart-brain connectivity wherein the amygdala activity is involved. The amygdala-driven disruption in cortical-subcortical interactions may provide a kind of information overflow that impairs coordination between multiple interacting components. Typically, a degraded coordination in the neurophysiological system has been shown to reverberate in the complexity of cardiac-ending signal outputs⁴². In this scenario, a less adaptive and flexible cardiac autonomic control results from the effect of anxiety on the amygdala, which is

reflected in the cardiac signal entropy under mild stress. A potentially important consequence of this could be that exploring cardiac complexity is critical for the exploration of psychophysiological manifestations of stress.

Despite appealing outcomes, the current study is not without limitations. While an adequate total number of participants was achieved, as assessed by pre-hoc power-calculation, the results obtained in our male and female participants were analyzed altogether. Yet, a sexual dimorphism has been evidenced in psychophysiological responses to stress and anxiety⁴⁴, so that a greater number of female participants should make it possible to explore the sex-related nature of complex heart-brain interactions operating during cognitive tasks with stressors. Additionally, part of our analysis led us to distinguish two subgroups among our participants: anxiety responders and anxiety non-responders, with respective sample size: $n = 20$ and $n = 13$. Given the pre-hoc power-calculation, there is a risk of false negative, especially in non-responders ($n = 13$) when the hypothesis is rejected that entropy does not drop with stressors. Yet, it is worth noting that at an individual level ($n = 33$), we also observe a significant correlation ($p < 0.01$, Fig. 5) between change in entropy and anxiety responsiveness. Thus, the main conclusion, that a degraded cardiac entropy reflects the neurovisceral integrated response to anxiety during a cognitive task receives strong support. Finally, all the participants had university level of education and were accustomed to performing challenging cognitive tasks, which requires further investigation involving people without university education before our results could be generalized.

Conclusion

We found evidence that cardiac entropy changes concomitantly with acute responses to cognitive load and stress. While cardiac entropy could be a marker of enhanced complexity and adequate self-regulation during a cognitive task, a degraded entropy in cardiac signal outputs might reflect an overflow of neural information. This overflow might be due to an amygdala-induced disruption in the cortical-subcortical processing in anxious people. While it is obvious that entropy-based approaches should not replace spectral analysis of HRV – and their capacity to make a distinction between vagal and sympathetic responses –, exploring complexity in the neurophysiological control of heart rate likely adds significant value to our understanding of neurophysiological functioning in association with the anxiety-targeted role of the amygdala.

Received: 15 April 2019; Accepted: 12 November 2019;

Published online: 03 December 2019

References

- Lupien, S. *Well Stressed: Manage Stress Before It Turns Toxic*. (John Wiley & Sons, 2012).
- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P. & Sahebkar, A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* **16**, 1057–1072 (2017).
- Cannon, W. B. *The wisdom of the body*. (W W Norton & Co, 1932).
- Selye, H. Stress without Distress. in *Psychopathology of Human Adaptation* (ed. Serban, G.) 137–146, https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2_9 (Springer US, 1976).
- Mason, J. W. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom Med* **30**(Suppl), 631–653 (1968).
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. *Stress, appraisal, and coping* (1984).
- Liu, J. J. W., Ein, N., Gervasio, J. & Vickers, K. The efficacy of stress reappraisal interventions on stress reactivity: A meta-analysis and systematic review of existing evidence. *PLOS ONE* **14**, e0212854 (2019).
- Raymond, C., Marin, M.-F., Juster, R.-P. & Lupien, S. J. Should we suppress or reappraise our stress?: the moderating role of reappraisal on cortisol reactivity and recovery in healthy adults. *Anxiety Stress Coping* **32**, 286–297 (2019).
- Soleimanifar, O., Soleimanifar, A. & Afrisham, R. Relationship between Personality and Biological Reactivity to Stress: A Review. *Psychiatry Investig* **15**, 1100–1114 (2018).
- Boylan, J. M., Cundiff, J. M. & Matthews, K. A. Socioeconomic Status and Cardiovascular Responses to Standardized Stressors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med* **80**, 278–293 (2018).
- Bibbey, A., Carroll, D., Roseboom, T. J., Phillips, A. C. & de Rooij, S. R. Personality and physiological reactions to acute psychological stress. *Int J Psychophysiol* **90**, 28–36 (2013).
- Liu, J. J. Reframing the Individual Stress Response: Balancing our Knowledge of Stress to Improve Responsivity to Stressors., <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/CTD4V> (2019).
- Dickerson, S. S. & Kemeny, M. E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* **130**, 355–391 (2004).
- McEwen, B. S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **840**, 33–44 (1998).
- Juster, R.-P., Perna, A., Marin, M.-F., Sindi, S. & Lupien, S. J. Timing is everything: Anticipatory stress dynamics among cortisol and blood pressure reactivity and recovery in healthy adults. *Stress* **15**, 569–577 (2012).
- Lupien, S. J. *et al.* Beyond the stress concept: Allostatic load—a developmental biological and cognitive perspective. in *Developmental psychopathology: Developmental neuroscience, Vol. 2, 2nd ed* 578–628 (John Wiley & Sons Inc, 2006).
- Murison, R. Chapter 2 - The Neurobiology of Stress. in *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion* (eds. al'Absi, M. & Flaten, M. A.) 29–49, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9> (Academic Press, 2016).
- Dhabhar, F. S. The Short-Term Stress Response – Mother Nature's Mechanism for Enhancing Protection and Performance Under Conditions of Threat, Challenge, and Opportunity. *Front Neuroendocrinol* **49**, 175–192 (2018).
- Ernst, G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Health* **5** (2017).
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* **17**, 354–381 (1996).
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H. & Koo, B.-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig* **15**, 235–245 (2018).
- Benarroch, E. E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin. Proc.* **68**, 988–1001 (1993).
- Gianaros, P. J., Van Der Veen, F. M. & Jennings, J. R. Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology* **41**, 521–530 (2004).
- Lane, R. D. *et al.* Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* **44**, 213–222 (2009).
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J. & Wager, T. D. 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* **36**, 747–756 (2012).

26. Yoo, H. J. *et al.* Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples. *Brain Struct Funct* **223**, 727–737 (2018).
27. de la Cruz, F. *et al.* The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in autonomic control. *Neuroimage* **196**, 318–328 (2019).
28. Thayer, J. F. & Lane, R. D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* **33**, 81–88 (2009).
29. Thayer, J. F. & Lane, R. D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* **61**, 201–216 (2000).
30. Giuliano, R. J., Gatzke-Kopp, L. M., Roos, L. E. & Skowron, E. A. Resting sympathetic arousal moderates the association between parasympathetic reactivity and working memory performance in adults reporting high levels of life stress. *Psychophysiology* **54**, 1195–1208 (2017).
31. Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J. & Thayer, J. F. When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: the role of fear and perceptual load. *Psychophysiology* **51**, 419–426 (2014).
32. Thayer, J. F. & Sternberg, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1088**, 361–372 (2006).
33. Beauchaine, T. P. & Thayer, J. F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int J Psychophysiol* **98**, 338–350 (2015).
34. Barbas, H. & García-Cabezas, M. Á. How the prefrontal executive got its stripes. *Curr. Opin. Neurobiol.* **40**, 125–134 (2016).
35. Bernardi, L. *et al.* Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 1462–1469 (2000).
36. Mathewson, K. J. *et al.* Autonomic predictors of Stroop performance in young and middle-aged adults. *Int J Psychophysiol* **76**, 123–129 (2010).
37. Overbeek, T. J. M., van Boxtel, A. & Westerink, J. H. D. M. Respiratory sinus arrhythmia responses to cognitive tasks: effects of task factors and RSA indices. *Biol Psychol* **99**, 1–14 (2014).
38. Segerstrom, S. C. & Nes, L. S. Heart rate variability reflects self-regulatory strength, effort, and fatigue. *Psychol Sci* **18**, 275–281 (2007).
39. LeDoux, J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* **23**, 727–738 (2003).
40. Arnsten, A. F. T. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat. Neurosci.* **18**, 1376–1385 (2015).
41. Bishop, S. J. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **11**, 307–316 (2007).
42. Costa, M., Goldberger, A. L. & Peng, C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* **71**, 021906 (2005).
43. Lipsitz, L. A. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **57**, B115–125 (2002).
44. Young, H. & Benton, D. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific Reports* **5**, 16619 (2015).
45. Dimitriev, D. A., Saperova, E. V. & Dimitriev, A. D. State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. *PLOS ONE* **11**, e0146131 (2016).
46. Chen, C.-H. *et al.* Complexity of Heart Rate Variability Can Predict Stroke-In-Evolution in Acute Ischemic Stroke Patients. *Scientific Reports* **5**, 17552 (2015).
47. Lin, Y.-H. *et al.* Reversible heart rhythm complexity impairment in patients with primary aldosteronism. *Scientific Reports* **5**, 11249 (2015).
48. Weippert, M. *et al.* Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur. J. Appl. Physiol.* **109**, 779–786 (2010).
49. Vasconcellos, F. V. A. *et al.* Heart rate variability assessment with fingertip photoplethysmography and polar RS800cx as compared with electrocardiography in obese adolescents. *Blood Press Monit* **20**, 351–360 (2015).
50. Giles, D., Draper, N. & Neil, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol* **116**, 563–571 (2016).
51. Wu, S.-D., Wu, C.-W., Lin, S.-G., Lee, K.-Y. & Peng, C.-K. Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Physics Letters A* **378**, 1369–1374 (2014).
52. Gow, B. J., Peng, C.-K., Wayne, P. M. & Ahn, A. C. Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy* **17**, 7926–7947 (2015).
53. Spielberger, C. D., Gorsuch, R., Lushene, E. R., Vagg, P. & Jacobs, A. G. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)*. **IV** (1983).
54. Hart, S. G. & Staveland, L. E. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. in *Advances In Psychology* (eds Hancock, P. A. & Meshkati, N.) **52**, 139–183 (North-Holland, 1988).
55. Delignieres, D. & Marmelat, V. Fractal fluctuations and complexity: current debates and future challenges. *Crit Rev Biomed Eng* **40**, 485–500 (2012).
56. Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J. & Thayer, J. F. Cardiac vagal tone is correlated with selective attention to neutral distractors under load. *Psychophysiology* **50**, 398–406 (2013).
57. Cinaz, B., Arnrich, B., Marca, R. & Tröster, G. Monitoring of Mental Workload Levels During an Everyday Life Office-work Scenario. *Personal Ubiquitous Comput.* **17**, 229–239 (2013).
58. Setz, C. *et al.* Discriminating Stress From Cognitive Load Using a Wearable EDA Device. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* **14**, 410–417 (2010).
59. Berka, C. *et al.* EEG correlates of task engagement and mental workload in vigilance, learning, and memory tasks. *Aviat Space Environ Med* **78**, B231–244 (2007).
60. Jennings, J. R., Allen, B., Gianaros, P. J., Thayer, J. F. & Manuck, S. B. Focusing neurovisceral integration: cognition, heart rate variability, and cerebral blood flow. *Psychophysiology* **52**, 214–224 (2015).
61. Hansen, A. L., Johnsen, B. H. & Thayer, J. F. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol* **48**, 263–274 (2003).
62. Meijer, J. Stress in the relation between trait and state anxiety. *Psychol Rep* **88**, 947–964 (2001).
63. Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R. & Calvo, M. G. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion* **7**, 336–353 (2007).
64. Carroll, D. *Health Psychology: Stress, Behaviour and Disease*. **1st ed.**, (1992).
65. Novais, A., Monteiro, S., Roque, S., Correia-Neves, M. & Sousa, N. How age, sex and genotype shape the stress response. *Neurobiol Stress* **6**, 44–56 (2016).
66. Cicchetti, D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* **9**, 145–154 (2010).
67. Carnevali, L., Koenig, J., Sgoifo, A. & Ottaviani, C. Autonomic and Brain Morphological Predictors of Stress Resilience. *Front Neurosci* **12** (2018).
68. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R. & Heim, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 434–445 (2009).

69. Ouellet-Morin, I. *et al.* Enduring effect of childhood maltreatment on cortisol and heart rate responses to stress: The moderating role of severity of experiences. *Dev. Psychopathol.* 1–12, <https://doi.org/10.1017/S0954579418000123> (2018).
70. Goldberger, A. L. *et al.* Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**(Suppl 1), 2466–2472 (2002).
71. Pincus, S. M. & Goldberger, A. L. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am. J. Physiol.* **266**, H1643–1656 (1994).
72. Yang, A. C. *et al.* Complexity of spontaneous BOLD activity in default mode network is correlated with cognitive function in normal male elderly: a multiscale entropy analysis. *Neurobiol. Aging* **34**, 428–438 (2013).
73. Gianaros, P. J. *et al.* Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *J. Neurosci.* **28**, 990–999 (2008).
74. Bishop, S., Duncan, J., Brett, M. & Lawrence, A. D. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat. Neurosci.* **7**, 184–188 (2004).
75. Shin, L. M. *et al.* An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* **50**, 932–942 (2001).

Acknowledgements

The authors thank Lauren Smith for reviewing the manuscript.

Author contributions

E.B., L.M.A. and V.D.-A. wrote the main manuscript text. E.B., H.M., V.L.-N., E.G. and V.D.-A. designed the experiment. E.B. executed the experiment. E.B., L.M.A., P.G., V.L.-N., E.G. and V.D.-A. analyzed the data. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.B.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

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



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Annexe 3

ASYMPTOTIC KULLBACK-LEIBLER INCREMENT TO CHARACTERIZE EXPERIMENT-INDUCED STRESS

Estelle Blons[†], Eric Grivel^{**}, Véronique Deschodt-Arsac[†] and Véronique Lespinet-Najib^{**}

Bordeaux University[†] - INP Bordeaux^{**} IMS - UMR CNRS 5218, Talence, FRANCE

ABSTRACT

In this paper, we first propose to analyze the properties of the Kullback-Leibler divergence between wide-sense stationary random processes that can be modeled by ARMA or ARFIMA processes. This study makes it possible to introduce a new feature useful to compare two random processes and called "the asymptotic KL increment". The latter depends on various parameters such as the inverse filters associated to the random processes. An interpretation of "the asymptotic KL increment" is also given. Then, we propose to use it in order to compare the inter-beat intervals, which characterize the cardiac rhythm, when the subjects are either in a calm and soothing situation or under stress.

Index Terms— Kullback-Leibler divergence, asymptotic analysis, experiment-induced stress.

1. INTRODUCTION

Various works have been done on process comparison and statistical change detection. One of the authors recently focused his attention on the Jeffreys divergence (JD), which is the symmetric version of the Kullback-Leibler (KL) divergence, between the joint distributions of k consecutive samples of zero-mean autoregressive fractionally integrated with moving average process (ARFIMA) processes¹ [12] [11] [6] [13] [7] [18]. The analysis of the increment of the JD, *i.e.* the difference between two JDs computed for $k + 1$ and k successive variates, when k increases, can be summarized as follows: after a transient behavior, the JD increment tends to a finite value called "asymptotic JD increment", except when the ARFIMA processes have different unit zeros and/or when the difference between the differencing orders of the ARFIMA processes is larger than $\frac{1}{2}$. In these particular cases, the limit of the increment tends to infinity. The asymptotic JD increment between zero-mean ARFIMA processes can be interpreted as follows: It consists in calculating the power of the first process filtered by the so-called inverse filter associated with the second one, and conversely. This explains the atypical cases where the asymptotic JD increments tend to infinity.

¹Note that an ARMA process with orders (p, q) corresponds to an ARFIMA process with orders (p, q) and a differencing order d equal to 0.

Nevertheless, the authors were asked about the expression of the asymptotic JD increment when dealing with non-zero mean processes. In addition, some colleagues wondered whether the behavior of the KL was similar since there is an additional term depending on the logarithm of the determinants of the covariance matrices of the processes. Finally, this approach was only used with synthetic data. For the above three reasons, our contribution in this paper is twofold:

1/ we propose to analyze the KL divergence between the joint distributions of k consecutive samples of random processes, which are non necessarily zero-mean and the PSD of which is continuous and can be null for a finite number of frequencies. In addition, the processes can be short or long memory. An analytical expression of the asymptotic KL increment is also provided by using the partial correlation coefficients (PACF) of the processes.

2/ we suggest considering the asymptotic KL increment to compare inter-beat intervals (*i.e.* RR-intervals). These biomarkers are usually useful to analyze the heart rate variability. In this paper, they are recorded during experiments the purpose of which is to analyze the experiment-induced stress and its effect on the cardiac autonomic nervous system. It should be noted that this work is done within a multi-disciplinary project gathering psychologists, physiologists and researchers working in the field of signal processing.

The remainder of this paper is organized as follows: In section 2, some statistical properties of ARMA and ARFIMA processes are recalled. In section 3, a theoretical analysis of the evolution of the KL shows that the asymptotic KL increment can be of interest to compare different processes with respect to a reference process. In section 4, this approach is respectively used to illustrate the theory with synthetic data and to analyze inter-beats intervals recorded from Polar H10 heart rate belts in order to evaluate the experiment-induced stress effects on the cardiac autonomic nervous system. It is used with some traditional measures that are considered by the physiologists such as the root mean square of successive differences (RMSSD) [15], the ratio of powers in low and high frequencies [15], the multi-scale entropy (MSE) [4], the detrended fluctuations analysis (DFA) [17] and the detrended moving average method (DMA) [1].

2. ABOUT ARMA AND ARFIMA PROCESSES

The wide-sense stationary (w.s.s.) ARMA process x_k can be seen as the output of a linear filter whose input u_k is a white noise process with variance σ_u^2 and whose transfer function denoted as $H(z)$ is rational. In addition, as the correlation function, r_τ with τ the lag, geometrically decays to zero, $\sum r_\tau$ is absolutely summable and this process is a short-memory process. In various applications such as economics, the values of the correlation function tend to decay to zero at a slower rate. This leads to long-memory processes for which $\sum r_\tau$ is no longer finite. This family includes the AR fractionally integrated MA (ARFIMA) processes [16]. Let us define it from the z-transforms of the process itself and the driving process:

$$X(z) = \frac{\prod_{l=1}^q (1 - z_l z^{-1})}{\prod_{l=1}^p (1 - p_l z^{-1})(1 - z^{-1})^d} U(z) = H(z)U(z) \quad (1)$$

where $\{p_l\}_{l=1,\dots,p}$ are the non-unit poles and $\{z_l\}_{l=1,\dots,q}$ are the zeros. In addition, the differencing order d plays a role on the high-lag correlation structure. When $(p, q) = (0, 0)$, this leads to fractionally integrated $FI(d)$ white noise. When $d > \frac{1}{2}$, the process is non-stationary and has an infinite variance. If $0 < d < \frac{1}{2}$, it exhibits long memory or persistence, whereas it has intermediate memory when $-\frac{1}{2} < d < 0$.

Finally, let us define the inverse filter. When all the zeros are inside the unit-circle in the z-plane, $H(z)$ is minimum-phase and directly invertible. However, when a zero has its modulus larger than 1, the following transformation can be considered:

$$H_{z_l}(z) = (1 - z_l z^{-1}) = -z_l^* H_{bla, z_l}^{-1}(z) \left(1 - \frac{1}{z_l^*} z^{-1}\right) \quad (2)$$

where z_l^* is the conjugate of z_l , $H_{bla, z_l}(z) = \frac{z^{-1} - z_l^*}{1 - z_l z^{-1}}$ is a Blaschke product [3] up to a multiplicative value of the form $\pm e^{j\phi_l}$ with ϕ_l the argument of z_l . (2) amounts to saying that $H_{z_l}(z)$ can be expressed as the product of three transfer functions which correspond to two all-pass filters with gains respectively equal to $|z_l|$ and 1 and a minimum-phase filter. Note that the gain $|z_l|$ could be rather incorporated in the characterization of the filter input, by multiplying the variance of the driving process by $K_l = |z_l|^2$. This remark will be useful in subsection B. 2). Therefore, the BIBO-stable inverse filter is defined as follows:

$$H^{-1}(z) = \frac{1}{\sigma_u} \prod_{l=1}^p (1 - p_l z^{-1})(1 - z^{-1})^d \prod_{l=1}^q H_{z_l}^{-1}(z) \quad (3)$$

with

$$H_{z_l}^{-1}(z) = \begin{cases} \frac{1}{1 - z_l z^{-1}} & \text{if } |z_l| < 1 \\ \frac{1}{-z_l^*} \frac{1}{1 - \frac{1}{z_l^*} z^{-1}} & \text{if } |z_l| > 1 \end{cases} \quad (4)$$

In this section, the driving process, and consequently the process, was assumed to be zero-mean. However, in practice, the processes are not necessarily zero-mean and can correspond to the sum of a constant and a zero-mean ARFIMA process. Therefore, in the next section, we suggest comparing non-zero mean Gaussian random processes by using the KL

3. ABOUT KULLBACK-LEIBLER DIVERGENCE

Let us first recall that the probability distribution function (pdf) of the i^{th} real random Gaussian vector of size k , mean $\mu_{k,i}$ and covariance matrix $Q_{k,i}$, is defined by:

$$p_i(X_{k,i}) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi})^k |Q_{k,i}|^{1/2}} \times \exp\left(-\frac{1}{2} [X_{k,i} - \mu_{k,i}]^T Q_{k,i}^{-1} [X_{k,i} - \mu_{k,i}]\right) \quad (5)$$

with $X_{k,i}$ the column vector storing k first values of the i^{th} process and $|Q_{k,i}|$ the determinant of the covariance matrix. To study the dissimilarities between two pdfs [10], the KL divergence is given by:

$$KL_k^{(1,2)} = \int_{x_{1:k}} p_1(x_{1:k}) \ln \left(\frac{p_1(x_{1:k})}{p_2(x_{1:k})} \right) dx_{1:k} \quad (6)$$

Let $Tr(\cdot)$ be the trace. By substituting the pdfs by (5), it can be shown that the KL satisfies:

$$KL_k^{(1,2)} = \frac{1}{2} \left[\text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - k - \ln \frac{|Q_{k,1}|}{|Q_{k,2}|} + \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} (\mu_{k,2} - \mu_{k,1})(\mu_{k,2} - \mu_{k,1})^T) \right] \quad (7)$$

Several issues can occur when the divergences are used in practice. Among the questions that can be considered, one can wonder which value of k must be chosen. In the following, our purpose is to see how to address this problem. More particularly, let us study the expression of $KL_k^{(1,2)}$, especially when k increases. We will see that the increment of the KL, i.e. $\Delta KL_k^{(1,2)} = KL_{k+1}^{(1,2)} - KL_k^{(1,2)}$, tends to a constant in most of the cases. Therefore, using the so-called asymptotic increment of the KL is of interest. Given (7) and introducing $\Delta\mu_k = \mu_{k,2} - \mu_{k,1}$, one has:

$$\Delta KL_k^{(1,2)} = \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} Q_{k+1,1}) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - 1 \right) + \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} \Delta\mu_{k+1} \Delta\mu_{k+1}^T) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} \Delta\mu_k \Delta\mu_k^T) \right) - \frac{1}{2} \ln \left(\frac{|Q_{k+1,1}|}{|Q_{k,1}|} \frac{|Q_{k,2}|}{|Q_{k+1,2}|} \right) \quad (8)$$

The above expression (8) consists of three terms we analyze in the remainder of the section. Let us express the correlation matrices by using their eigenvalues and eigenvectors, with $i = 1, 2$:

$$Q_{k,i} = E [X_{k,i} X_{k,i}^T] = P_{k,i} D_{k,i} P_{k,i}^T \quad (9)$$

where $P_{k,i}$ denotes the unitary matrix storing the k eigenvectors of $Q_{k,i}$ and $D_{k,i}$ is the diagonal matrix defined with the k non-null real positive eigenvalues.

Pre-multiplying $X_{k,1}$ by $D_{k,1}^{-1/2} P_{k,1}^T$ consists in whitening the process vector. As the process is assumed to be w.s.s. and when k tends to infinity, this amounts to filtering all the samples stored in $X_{k,1}$ by the inverse filter defined by the transfer function $H_1^{-1}(z)$. Similarly, pre-multiplying $X_{k,1}$ by $D_{k,2}^{-1/2} P_{k,2}^T$ amounts to filtering the vector $X_{k,1}$ by the inverse filter $H_2^{-1}(z)$. Therefore, the limit of the first term in

(8) can be expressed as a function of the power $P^{(1,2)}$ of the 1st process filtered by $H_2^{-1}(z)$ as follows:

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{1}{2} (\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} Q_{k+1,1}) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} Q_{k,1}) - 1) \quad (10)$$

$$= \frac{1}{2} (P^{(1,2)} - 1)$$

For the second term in (8), as the processes are w.s.s., their means are constant and the vectors $\mu_{k,1}$ and $\mu_{k,2}$ store k times the same value μ_1 and μ_2 respectively. Therefore, one has:

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{1}{2} (\text{Tr}(Q_{k+1,2}^{-1} \Delta \mu_{k+1} \Delta \mu_{k+1}^T) - \text{Tr}(Q_{k,2}^{-1} \Delta \mu_k \Delta \mu_k^T)) \quad (11)$$

$$= \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{2} |H_2^{-1}(z)|_{z=0}^2$$

Let us now look at third term in (8). Taking into account the link between the covariance matrices and the normalized-covariance matrices, *i.e.* $C_{k+1,i} = \frac{1}{r_{0,i}} Q_{k+1,i}$ for $i = 1, 2$, one has:

$$\frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|} = \frac{r_{0,1} |C_{k+1,1}| |C_{k,2}|}{r_{0,2} |C_{k,1}| |C_{k+1,2}|} \quad (12)$$

However, the determinant of the normalized-covariance matrices can be expressed from the PACF² $\phi_{\tau,i}$ with $i = 1, 2$:

$$|C_{k+1,i}| = |C_{k,i}| \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) \quad (13)$$

Depending on the random processes under study, the PACF can become equal to 0 or not. Indeed, for a p^{th} -order AR process, the PACFs are equal to 0 for $\tau > p$ and non-zero for the other positive values. When dealing with MA processes, the PACF are all non-null since the MA processes can be seen as AR(∞) processes. They however tend to zero when the lag τ tends to infinity. Thus, for a MA(1) process, it can be shown that $\phi_{\tau,i}$ can be expressed from the MA parameter $b_{1,i}$:

$$\phi_{\tau,i} = \frac{(-1)^{\tau+1} b_{1,i}^\tau}{1 + b_{1,i}^2 + b_{1,i}^4 + \dots + b_{1,i}^{2\tau}} \quad (14)$$

Concerning a FI process, the PACF depend on the differencing order d_i and are equal to $\frac{d_i}{\tau - d_i}$ [16]. More generally, for a w.s.s. ARFIMA process with $0 < d_i < \frac{1}{2}$, they are approximately equal to $\frac{d_i}{\tau}$ when τ tends to infinity [9]. Therefore, whatever the type of process, the limit of the ratio between the determinants of the covariance matrices tends to a constant denoted L_i :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{|C_{k+1,i}|}{|C_{k,i}|} = \lim_{k \rightarrow +\infty} \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) = L_i = Cte \quad (15)$$

As the squares of the reflexion coefficients and the PACF are necessarily equal, one can use the way the variance of the

²After expressing the i^{th} process at times k and $k - \tau$ as linear combinations of the τ values $x_{k-1,i}, \dots, x_{k-\tau+1,i}$ and their residuals, the PACF $\phi_{\tau,i}$ is defined as the correlation coefficient computed between both residuals. Its modulus is hence necessarily in the interval $[0, 1]$. Up to a multiplication by ± 1 , the PACF corresponds to the reflexion coefficient.

driving process is updated with the Durbin-Levinson algorithm [14] to express the constant L_i from the variance of the driving process of the i^{th} process. Indeed, one has:

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} r_{0,i} \prod_{\tau=1}^k (1 - \phi_{\tau,i}^2) = L_i r_{0,i} = \sigma_{u,i}^2 \prod_{l=1}^{q_i} K_{l,i} \quad (16)$$

with $K_{l,i} = 1$ when the zero $z_{l,i}$ of the i^{th} process is inside the unit circle and $K_{l,i} = |z_{l,i}|^2$ when it is outside the unit-circle. This difference between both cases is due to (2).

Therefore, there is necessarily a finite limit for $\frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|}$ when k increases. Using (12), (15) and (16), one has:

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{|Q_{k+1,1}| |Q_{k,2}|}{|Q_{k,1}| |Q_{k+1,2}|} = \frac{\sigma_{u,1}^2 \prod_{l=1}^{q_1} K_{l,1}}{\sigma_{u,2}^2 \prod_{l=1}^{q_2} K_{l,2}} \quad (17)$$

Given (10), (11), (12) and (17), the asymptotic KL increment satisfies:

$$\Delta KL^{(1,2)} = \lim_{k \rightarrow +\infty} \Delta KL_k^{(1,2)} = \frac{1}{2} (P^{(1,2)} - 1) \quad (18)$$

$$+ \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{2} |H_2^{-1}(z)|_{z=0}^2 - \frac{1}{2} \ln \frac{\sigma_{u,1}^2 \prod_{l=1}^{q_1} K_{l,1}}{\sigma_{u,2}^2 \prod_{l=1}^{q_2} K_{l,2}}$$

For short-memory processes like ARMA processes, the only reason for which this asymptotic increment could not be finite is the fact that the transfer function associated to the second process has a zero on a unit-circle in the z -plane that is not shared with the transfer function associated to the first process. For FI and ARFIMA processes, there may be other reasons: if the modulus of the difference between two differencing orders is larger than $\frac{1}{2}$, the process that is obtained after inverse filtering has an infinite power.

Remark: Jeffreys divergence (JD) is defined as $\frac{1}{2} (KL_k^{(1,2)} + KL_k^{(2,1)})$. Using (18), the expression of the asymptotic JD increment for zero-mean processes used in [7] can be retrieved.

4. ILLUSTRATIONS

4.1. With synthetic data

Let us compare two MA processes whose orders are respectively equal to 4 and 6. The zeros are set to 2, $-1/3$ and $0.9e^{\pm j\pi/3}$ for the first and 2, $-1/5$, $0.5e^{\pm j\pi/4}$ and $3e^{\pm j\pi/5}$ for the second. The variances are equal to 1.

The asymptotic KL increment is estimated using a realization of each process based on $N = 10000$ samples as follows: the covariance matrices and the means are estimated by using a maximum-likelihood estimator for different sizes k in an interval k_{min} and k_{max} defined by the practitioner. Then, the increments are computed. Due to the convergence to (18), the differences between two consecutive increments tend to zero. Therefore, once these differences are smaller than a pre-defined threshold, the KL increments are averaged to get an estimation of the asymptotic KL increment. Fig. 1 confirms that the KL increment converges to the limit defined in (18).

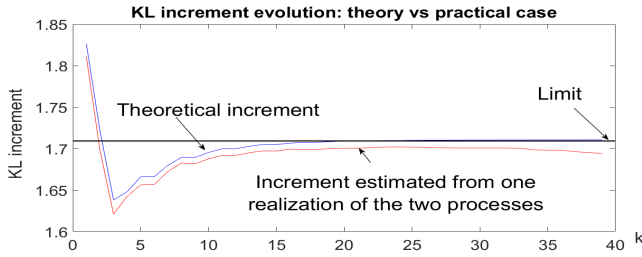


Fig. 1: Illustration confirming the theoretical analysis

4.2. Analyzing RR intervals to study experiment-induced stress

Several studies show that the cognitive tasks and the stress induced by the experiment involves the central nervous system. Studies using RR intervals have been recently led to analyze the interconnections between cardiac regulations and central nervous system [2] [5] [20]. Therefore, we developed a psychological protocol aiming at inducing several levels of stress during a cognitive task. The levels of experiment-induced stress and workload were controlled with questionnaires validated in psychology [8] [19].

Four situations were considered for this experiment, during which the subjects were seated in front of a computer in a room at 20°C between 10 am and noon in order to limit the effects of chronobiology: a reference situation (Ref), a situation of cognitive tasks (T_c), and two situations of cognitive tasks associated to an experiment-induced stress: a small level of stress ($T_c + S_1$) and a high one ($T_c + S_2$). During Ref , the subjects watched a calm and soothing documentary during 10 min. Then, during the three other situations, the subjects had to remain silent and 23, 28 and 31 questions of logic, memorization and mental calculation were asked. During $T_c + S_1$ and $T_c + S_2$, negative visual feedbacks appeared in false responses to amplify the experiment-induced stress. Both situations differed in the following manner: during $T_c + S_1$, all the questions had to be completed in a limited time of 7 minutes. During $T_c + S_2$, each question was displayed for a predefined time, not controllable by the subject. Two people were near the subject and behave as an attentive and evaluative audience. Sound disturbances were also added.

There were 25 subjects (12 women and 13 men, 27.8 ± 7.8 years). Each protocol took 1.5 hour.

Cardiac autonomic markers were assessed from recorded RR intervals for 7 to 10 min, depending on the experimental situations, by using a Polar H10 belt associated by Bluetooth with the application HRV Logger.

Usually, RMSSD [15], the ratio of powers in low and high frequency (LF/HF) [15] are considered. The MSE is also computed by using [4]. In addition, the Hurst exponent, denoted as H , which characterizes the degree of long-range dependence, is estimated by using the DFA [17]. It operates with the following steps: the signal is first integrated and split into

segments. Local trends are deduced. The resulting piecewise linear trend is subtracted to the whole signal. The power of the residual is computed for different segment lengths. Then, the log-log representation corresponds to a straight line with a slope, denoted as α . Due to the integration of the signal, the slope is not directly equal to H but is equal to $H + 1$. As the trend of a process can be estimated with different manners, variants exist. Thus, for the DMA, the global trend is deduced by means of a finite-impulse response (FIR) low-pass filter. See [1].

As the asymptotic KL increment is computed between the RR intervals in the different situations and the one in Ref , we suggest computing the difference between the RMSSD, the LF/HF ratio, the MSE, the long-range DFA and the DMA estimated in the different situations and the ones obtained in Ref . They are denoted $\delta RMSSD$, etc. Their means and their standard deviations (std) based on the 25 subjects are given in Table 1. The stds are comparatively large since the physiological regulations depend on the individual characteristics. This is common in this type of experiment. Nevertheless, the evolutions of the features from T_c to $T_c + S_2$ for each subject are similar to the evolution of the mean.

Table 1: Different features. $RMSSD_{(Ref)} = 39 \pm 18$ ms, $LF/HF_{(Ref)} = 1.1 \pm 0.6$, $DFA_{(Ref)} = 0.84 \pm 0.17$, $DMA_{(Ref)} = 0.84 \pm 0.16$ and $MSE_{(Ref)} = 3.74 \pm 0.61$.

Features	Ref	T_c	$T_c + S_1$	$T_c + S_2$
$\delta RMSSD$	0	9 ± 12	6 ± 11	7 ± 11
$\delta LF/HF$	0	0.14 ± 0.34	0.20 ± 0.40	0.13 ± 0.38
δDFA	0	0.03 ± 0.17	-0.02 ± 0.17	0.09 ± 0.24
δDMA	0	0.02 ± 0.16	-0.03 ± 0.15	0.09 ± 0.22
δMSE	0	0.32 ± 0.59	0.33 ± 0.53	0.22 ± 0.65
ΔKL	0	0.23 ± 0.19	0.22 ± 0.16	0.28 ± 0.27

Given Table 1, RMSSD and the ratio LF/HF are not able to distinguish the high level of stress $T_c + S_2$ from the other situations. However, the ratio LF/HF could be relevant to discriminate $T_c + S_1$ from T_c . This could be explained by the fact that these features are known to be related to the sympatho-vagal balance [15]. δMSE , δDMA and δDFA make it possible to point out the high level of stress $T_c + S_2$. The regularity of the RR intervals is probably modified due to the stress. Like δMSE , δDMA and δDFA , ΔKL also allow $T_c + S_2$ to be distinguished from the others.

Therefore, the ratio LF/HF and one of these three features could be combined to describe the different physiological and psychological states.

5. CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

The asymptotic KL increment can be used to compare random processes. It is also of interest to characterize a high level of stress. We plan to combine it with the standard features in order to classify subjects within a group in a crisis situation.

6. REFERENCES

- [1] E. Alessio, A. Carbone, G. Castelli, and V. Frappietro. Second-order moving average and scaling of stochastic time series. *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems*, 27, 2:197200, 2002.
- [2] S.J. Bishop. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, no. 7, 2007.
- [3] P. Colwell. *Blaschke products: bounded analytical functions*. University of Michigan Press, 1985.
- [4] M. Costa, A. L. Goldberger, and C.-K. Peng. Multi-scale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical Review Letters*, 89, 2002.
- [5] D.A. Dimitriev, E.V. Saperova, and A.D. Dimitriev. State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students. *Plos one*, 2016.
- [6] E. Grivel, M. Saleh, and S.-M. Omar. Comparing a complex-valued sinusoidal process with an autoregressive process using Jeffreys divergence. *EUSIPCO*, 2017.
- [7] E. Grivel, M. Saleh, and S.-M. Omar. Interpreting the asymptotic increment of Jeffrey’s divergence between some random processes. *Elsevier Digital Signal Processing*, 75, (4):120–133, 2018.
- [8] S. G. HartLowell and E. Staveland. Development of nasa-tlx (task load index): Results of empirical and theoretical research. *Advances in Psychology*, 52:139–183, 1988.
- [9] A. Inoue. Asymptic behaviour for partial autocorrelation functions of fractionnal arima processes. *The Annals of Applied Probability*, 12:1471–1491, April 2002.
- [10] S. Kullback and R. A. Leibler. On Information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22, no. 1:79–86, 1951.
- [11] L. Legrand and E. Grivel. Jeffrey’s divergence between moving-average and autoregressive models. *IEEE ICASSP*, 2017.
- [12] L. Legrand and E. Grivel. Jeffrey’s divergence between moving-average models that are real or complex, noise-free or disturbed by additive white noises. *Elsevier Signal Processing*, 131:350–363, 2017.
- [13] L. Legrand and E. Grivel. Jeffreys divergence between autoregressive processes disturbed by additive white noises. *Elsevier Signal Processing*, 149:162–178, 2018.
- [14] M. Najim. *Modeling, estimation and optimal filtering in signal processing*. Wiley, 2010.
- [15] Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing, and Electrophysiology. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17:354–381, 1996.
- [16] W. Palma. *Long-Memory Time Series, Theory and Methods*. Wiley, 2007.
- [17] C. K. Peng, S. V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H.E. Stanley, and A.L. Goldberger. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical Review E*, 49, (2):1685–1689, 1994.
- [18] M. Saleh, E. Grivel, and S.-M. Omar. Jeffrey’s divergence between arfima processes. *Digital Signal Processing*, 82:175–186, 2018.
- [19] C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R. Lushene, and P.R. Vagg.
- [20] H. Young and D. Benton. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific Reports*, 5, 2015.

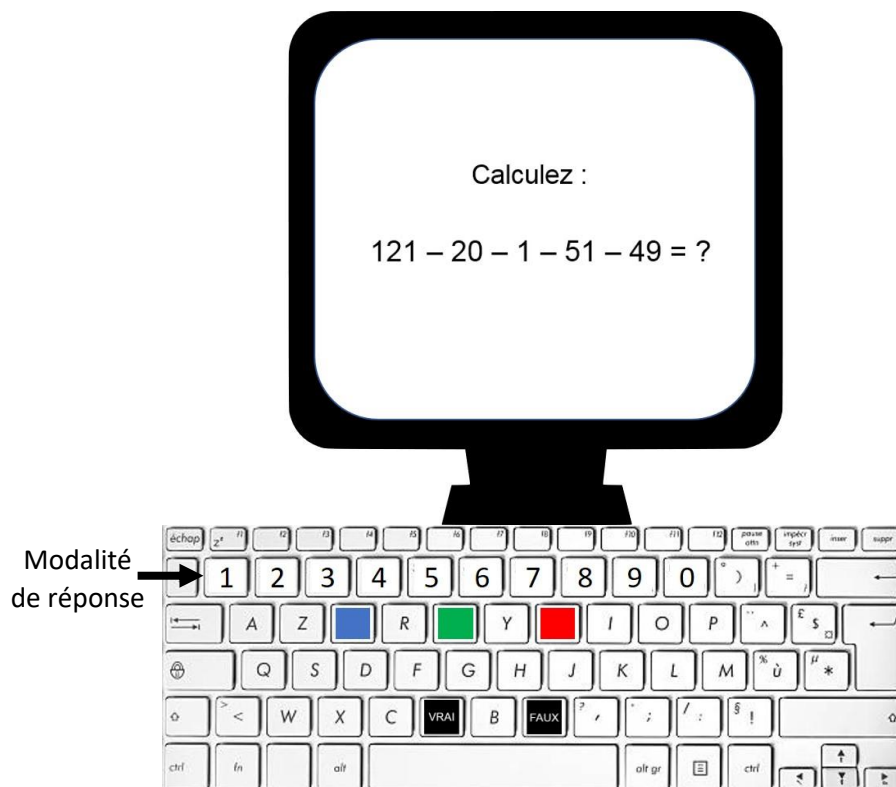
Annexe 4

Étude 2 - Stress aigu et régulations cardiaques à l'échelle individuelle

Matériel et méthodes : Tâches cognitives

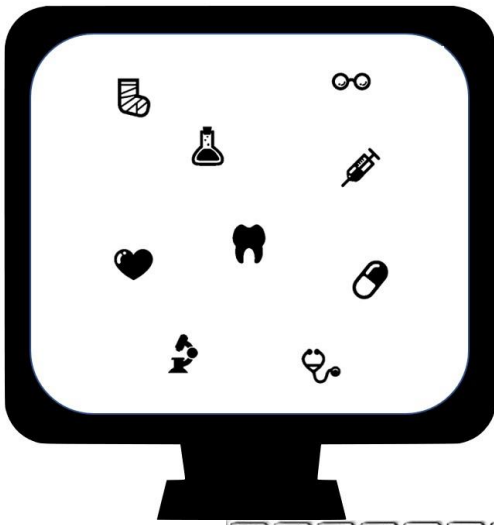
Exemples de questions de calcul mental, de mémorisation et de logique et modalités de réponse

Question de calcul mental



Question de mémorisation

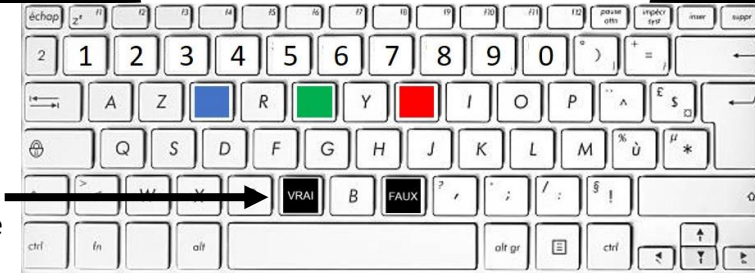
Écran 1



Écran 2



Modalité de réponse



Question de logique



Modalité
de réponse



Annexe 5

Questionnaire MOS SF-12 : Medical Outcome Study

Short Form 12

Ware, J., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34(3), 220–233.

Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., . . . Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. *International quality of life assessment. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1171–1178.

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Veuillez répondre à toutes les questions en choisissant le chiffre correspondant à votre réponse. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne 3
- Médiocre 4
- Mauvaise 5

2. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes gêné(e) en raison de votre état de santé actuel :

	Oui, beaucoup gêné(e)	Oui, un peu gêné(e)	Non, pas du tout gêné(e)
2a. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules :	1	2	3
2b. Monter plusieurs étages par l'escalier :	1	2	3

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	Oui	Non
3a. Avez-vous fait moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	1	2
3b. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) :

	Oui	Non
4a. Avez-vous fait moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	1	2
4b. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention ?	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, est-ce que vos douleurs physiques vous ont gêné(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement 3
- Beaucoup 4
- Énormément 5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- Tout le temps 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement 4
- Jamais 5

7. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, merci d'indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
7a. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
7b. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
7c. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6

Calcul des scores

- Utiliser le tableau ci-dessous pour convertir la réponse donnée à chaque question en valeurs standardisées : une pour le score physique et une pour le score mental.
- Additionner les 12 valeurs standardisées obtenues pour le score physique et ajouter 56.57706 pour obtenir le score de qualité de vie physique (compris entre 9.94738 et 70.02246).
- Additionner les 12 valeurs obtenues pour le score mental et ajouter 60.75781 pour obtenir le score de qualité de vie mentale (compris entre 5.89058 et 71.96825)

Question n°	Réponse donnée	Valeur standardisée	
		Score physique	Score mental
1	1	0	0
	2	-1,31872	-0,06064
	3	-3,02396	0,03482
	4	-5,56461	-0,16891
	5	-8,37399	-1,71175
2a	1	-7,23216	3,93115
	2	-3,45555	1,86840
	3	0	0
2b	1	-6,24397	2,68282
	2	-2,73557	1,43103
	3	0	0
3a	1	-4,61617	1,44060
	2	0	0
3b	1	-5,51747	1,66968
	2	0	0
4a	1	3,04365	-6,82672
	2	0	0
4b	1	2,32091	-5,69921
	2	0	0
5	1	0	0
	2	-3,83130	0,90384
	3	-6,50522	1,49384
	4	-8,38063	1,76691
	5	-11,25544	1,48619
6	1	-0,33682	-6,29724
	2	-0,94342	-8,26066
	3	-0,18043	-5,63286
	4	-0,11038	-3,13896
	5	0	0
7a	1	0	0
	2	0,66514	-1,94949
	3	1,36689	-4,09842
	4	2,37241	-6,31121
	5	2,90426	-7,92717
	6	3,46638	-10,19085
7b	1	0	0
	2	-0,42251	-0,92057
	3	-1,14387	-1,65178
	4	-1,61850	-3,29805
	5	-2,02168	-4,88962
	6	-2,44706	-6,02409
7c	1	4,61446	-16,15395
	2	3,41593	-10,77911
	3	2,34247	-8,09914
	4	1,28044	-4,59055
	5	0,41188	-1,95934
	6	0	0

Annexe 6

Questionnaire Brief COPE : Brief Coping Orientation to Problems Experienced

Carver, C. (1997). *You want to measure coping but your protocols too long: Consider the Brief COPE*. *International Journal of Behavioral Medicine*, 4(1), 92-100.

Muller, L., & Spitz, E. (2003). *Multidimensional assessment of coping: validation of the Brief COPE among french population*. *L'Encéphale*, 29(6), 507-18.

Baumstarck, K., Alessandrini, M., Hamidou, Z., Auquier, P., Leroy, T., & Boyer, L. (2017). *Assessment of coping: a new french four-factor structure of the Brief COPE inventory*. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 8.

Échelle dispositionnelle

Ce questionnaire s'intéresse à la façon avec laquelle vous répondez lorsque vous êtes confronté(e) aux événements difficiles ou stressants de votre vie. Beaucoup de manières existent afin d'essayer de faire face au stress. Ce questionnaire vous demande d'indiquer ce que vous faites ou ressentez habituellement lors d'un événement stressant. Pour chaque affirmation, choisissez la réponse qui correspond le mieux à la manière dont vous réagissez habituellement.

1. Je me tourne vers le travail ou d'autres activités pour me changer les idées.
2. Je détermine une ligne d'action et je la suis.
3. Je me dis que ce n'est pas réel.
4. Je consomme de l'alcool ou d'autres substances pour me sentir mieux.
5. Je recherche un soutien émotionnel de la part des autres.
6. Je renonce à essayer de résoudre la situation.
7. J'essaie de trouver du réconfort dans ma religion ou dans des croyances spirituelles.
8. J'accepte la réalité de ma nouvelle situation.
9. J'évacue mes sentiments déplaisants en en parlant.
10. Je recherche l'aide et le conseil d'autres personnes.
11. J'essaie de voir la situation sous un jour plus positif.
12. Je me critique.
13. J'essaie d'élaborer une stratégie à propos de ce qu'il y a à faire.
14. Je recherche le soutien et la compréhension de quelqu'un.
15. J'abandonne l'espoir de faire face.
16. Je prends la situation avec humour.
17. Je fais quelque chose pour moins y penser (comme aller au cinéma, regarder la TV, lire, rêver tout éveillé(e), dormir ou faire les magasins).
18. J'exprime mes sentiments négatifs.
19. J'essaie d'avoir des conseils ou de l'aide d'autres personnes à propos de ce qu'il faut faire.
20. Je concentre mes efforts pour résoudre la situation.
21. Je refuse de croire que ça m'arrive.
22. Je consomme de l'alcool ou d'autres substances pour m'aider à traverser la situation.
23. J'apprends à vivre dans ma nouvelle situation.
24. Je planifie les étapes à suivre.
25. Je me reproche les choses qui m'arrivent.
26. Je recherche les aspects positifs dans ce qu'il m'arrive.
27. Je prie ou médite.
28. Je m'amuse de la situation.

Échelle situationnelle

À présent, nous allons vous demander de penser à la situation que vous venez juste de vivre et à la façon dont vous avez réagi face à elle. Répondez à chacune des affirmations suivantes en choisissant la réponse qui correspond le mieux à la manière dont vous avez réagi dans cette situation. Répondez honnêtement sans vous soucier de ce que les gens auraient fait s'ils avaient été à votre place.

1. Je me suis tourné(e) vers le travail ou d'autres activités pour me changer les idées.
2. J'ai déterminé une ligne d'action et je l'ai suivie.
3. Je me suis dit que ce n'était pas réel.
4. J'ai consommé de l'alcool ou d'autres substances pour me sentir mieux.
5. J'ai recherché un soutien émotionnel de la part des autres.
6. J'ai renoncé à essayer de résoudre la situation.
7. J'ai essayé de trouver du réconfort dans ma religion ou dans des croyances spirituelles.
8. J'ai accepté la réalité de ma nouvelle situation.
9. J'ai évacué mes sentiments déplaisants en en parlant.
10. J'ai recherché l'aide et le conseil d'autres personnes.
11. J'ai essayé de voir la situation sous un jour plus positif.
12. Je me suis critiqué(e).
13. J'ai essayé d'élaborer une stratégie à propos de ce qu'il y avait à faire.
14. J'ai recherché le soutien et la compréhension de quelqu'un.
15. J'ai abandonné l'espoir de faire face.
16. J'ai pris la situation avec humour.
17. J'ai fait quelque chose pour moins y penser (comme aller au cinéma, regarder la TV, lire, rêver tout éveillé(e), dormir ou faire les magasins).
18. J'ai exprimé mes sentiments négatifs.
19. J'ai essayé d'avoir des conseils ou de l'aide d'autres personnes à propos de ce qu'il fallait faire.
20. J'ai concentré mes efforts pour résoudre la situation.
21. J'ai refusé de croire que ça m'arrivait.
22. J'ai consommé de l'alcool ou d'autres substances pour m'aider à traverser la situation.
23. J'ai appris à vivre dans ma nouvelle situation.
24. J'ai planifié les étapes à suivre.
25. Je me suis reproché(e) les choses qui m'arrivaient.
26. J'ai recherché les aspects positifs dans ce qu'il m'arrivait.
27. J'ai prié ou médité.
28. Je me suis amusé(e) de la situation.

Pour l'échelle dispositionnelle et l'échelle situationnelle, à chaque item les choix de réponse sont : « Pas du tout », « De temps en temps », « Souvent », « Toujours » (score de 1 à 4).

Calcul des scores

- Pour chaque échelle, 14 stratégies de coping sont évaluées :
 - Coping actif (items 2 et 20)
 - Planification (items 13 et 24)
 - Soutien instrumental (items 10 et 19)
 - Soutien émotionnel (items 5 et 14)
 - Expression des sentiments (items 9 et 18)
 - Réinterprétation positive (items 11 et 26)
 - Acceptation (items 8 et 23)
 - Dénier (items 3 et 21)
 - Blâme (items 12 et 25)
 - Humour (items 16 et 28)
 - Religion (7 et 27),
 - Distraction (items 1 et 17)
 - Utilisation de substances (items 4 et 22),
 - Désengagement comportemental (items 6 et 15).

- Pour chaque stratégie, sommer les scores obtenus aux 2 items, pour obtenir un score entre 2 et 8.

- Pour calculer les scores selon 4 catégories de stratégies :
 - Pensée positive : moyenner les scores obtenus pour les stratégies suivantes : réinterprétation positive, acceptation et humour.
 - Résolution de problème : moyenner les scores obtenus pour les stratégies suivantes : coping actif et planification.
 - Recherche de soutien social : moyenner les scores obtenus pour les stratégies suivantes : soutien instrumental, soutien émotionnel, expression des sentiments, religion.
 - Évitement : moyenner les scores obtenus pour les stratégies suivantes : déni, blâme, distraction, utilisation de substance, désengagement comportemental.

N.B. Dans le cadre de notre étude, l'échelle situationnelle ne comprenait pas les items relatifs aux stratégies suivantes : soutien instrumental, soutien émotionnel, religion, distraction, utilisation de substances. En effet, les conditions expérimentales ne permettaient pas la mise en œuvre de ces stratégies.

Annexe 7

Questionnaire WSI-SF : Weekly Stress Inventory

Short Form

Brantley, P. J., Bodenlos, J. S., Cowles, M., Whitehead, D., Ancona, M., & Jones, G. N. (2007). Development and validation of the weekly stress inventory-short form. Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 29(1), 55-60.

Ci-dessous sont listés des évènements et situations qui peuvent être perçus comme stressants, éprouvants, pénibles ou désagréables. Lisez chaque élément attentivement et déterminez si cet évènement vous est arrivé ou non pendant la semaine qui vient de s'écouler. Si la situation n'a pas eu lieu cette semaine, choisissez la réponse suivante : « l'évènement décrit n'a pas eu lieu ». Si la situation s'est effectivement présentée, choisissez la réponse indiquant à quel point vous avez ressenti du stress.

- 1. Vous avez été confronté(e) à un comportement d'autrui qui vous agace habituellement (des tics de langage, des manies, etc.).**
- 2. On vous a exclu(e) ou laissé(e) de côté.**
- 3. Vous avez manqué d'intimité.**
- 4. On vous a ignoré(e).**
- 5. On vous a regardé(e) fixement.**
- 6. On vous a menti, dupé(e), trompé(e) ou escroqué(e).**
- 7. Vous avez rivalisé avec quelqu'un.**
- 8. Vous avez eu une blessure superficielle (se cogner l'orteil, se tordre la cheville, etc.).**
- 9. Vous avez eu trop de responsabilités.**
- 10. On vous a forcé(e) à fréquenter des personnes.**
- 11. Vous avez fait quelque chose pour laquelle vous n'êtes pas bon(ne).**
- 12. Vous avez eu affaire à un(e) serveur(se) ou vendeur(se) grossier(ère).**
- 13. On vous a coupé la parole.**
- 14. Vous avez été maladroit(e) (renverser, bousculer ou échapper quelque chose, etc.).**
- 15. Vous avez passé trop peu de temps pour vos loisirs ou divertissements (film, repas à l'extérieur, etc.).**
- 16. On a été en désaccord avec vous.**
- 17. Vous avez mal réussi quelque chose à cause des autres.**
- 18. Vous avez eu une dispute avec un ami.**
- 19. Vous avez passé trop peu de temps avec vos proches.**
- 20. Vous avez oublié quelque chose.**
- 21. On vous a dit quoi faire.**
- 22. Vous avez perdu ou égaré quelque chose (clefs, portefeuille, etc.).**
- 23. Vous avez parlé, chanté, joué ou effectué une action en public.**
- 24. Vous n'avez pas eu de nouvelles de quelqu'un alors que vous en attendiez.**
- 25. On est passé devant vous dans une file d'attente.**

À chaque item, les choix de réponse sont : « L'évènement décrit n'a pas eu lieu », « L'évènement décrit s'est produit sans effet stressant », « J'ai vécu cet évènement comme très légèrement stressant », « J'ai vécu cet évènement comme légèrement stressant », « J'ai vécu cet évènement comme modérément stressant », « J'ai vécu cet évènement comme stressant », « J'ai vécu cet évènement comme très stressant » et « J'ai vécu cet évènement comme extrêmement stressant » (score de 0 à 7).

Calcul des scores

- Le score « évènement » correspond au nombre d'évènements qui se sont produits, soit le nombre d'items ayant reçu un score entre 1 et 7. Ce score « évènement » peut aller de 0 à 25.
- Le score « impact » correspond à la somme des scores obtenus pour les 25 items, ce score peut aller de 0 à 175.

N.B. Le questionnaire WSI-SF ne dispose pas de version française validée. La version présentée ici provient d'une double traduction effectuée au sein de notre laboratoire.

Annexe 8

Questionnaire STAI-Y : State-Trait Anxiety Inventory form Y

Spielberger, C. D. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y). Palo Alto: Consulting Psychologist Press.

Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. Revue Canadienne des Sciences du Comportement, 25(4), 559-578.

Échelle situationnelle

Vous venez de réaliser une situation expérimentale. Ci-après figure un certain nombre de déclarations que l'on utilise pour se décrire. Lisez chaque déclaration et choisissez parmi les quatre réponses celle qui convient le mieux à ce que vous ressentez en ce moment, suite à la situation expérimentale. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces déclarations et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

1. Je me sens calme.
2. Je me sens sûr(e) de moi.
3. Je suis tendu(e).
4. Je me sens contraint(e).
5. Je me sens à mon aise.
6. Je me sens bouleversé(e).
7. Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles.
8. Je me sens satisfait(e).
9. J'ai peur.
10. Je me sens bien.
11. J'ai confiance en moi.
12. Je me sens nerveux(se).
13. Je suis agité(e).
14. Je me sens indécis(e).
15. Je suis détendu(e).
16. Je suis content(e).
17. Je suis inquiet(ète).
18. Je me sens troublé(e).
19. Je me sens stable.
20. Je me sens dans de bonnes dispositions.

À chaque item, les choix de réponse sont : « Pas du tout », « Un peu », « Modérément » et « Tout à fait » (score de 1 à 4).

Calcul des scores

- Inverser les scores pour les items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 et 20 (« Pas du tout » vaut 4, « Un peu » vaut 3, « Modérément » vaut 2 et « Tout à fait » vaut 1).
- Sommer les scores obtenus aux 20 items pour obtenir un score total pouvant aller de 20 à 80.

Annexe 9

Questionnaire NASA-TLX : National Aeronautics and Space Administration Task Load Index

Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). *Development of NASA-TLX (Task Load Index): results of empirical and theoretical research. Advances in Psychology, 52(C).*

Cegarra, J., & Morgado, N. (2009). *Étude des propriétés de la version francophone du NASA-TLX. EPIQUE 2009 : 5^{ème} Colloque de Psychologie Ergonomique, 233–239.*

Dans cette partie, nous nous intéressons aux différents types de contraintes et aux difficultés que vous avez pu ressentir pendant la tâche que vous venez d'effectuer. Pour chacun des 6 facteurs présentés ci-dessous, positionnez-vous sur l'échelle, entre les deux extrêmes, selon votre ressenti pendant la tâche.

- 1. Exigence mentale : Quelle a été l'importance de l'attention et du travail mental que vous avez dû fournir pour effectuer cette tâche ?**
- 2. Exigence physique : Quelle a été l'importance de l'effort physique que vous avez dû fournir pour effectuer cette tâche ?**
- 3. Exigence Temporelle : Dans quelle mesure avez-vous eu l'impression d'être pressé(e) par le temps pour faire cette tâche ?**
- 4. Effort : avez-vous dû faire beaucoup d'effort physique et attentionnels pour effectuer cette tâche ?**
- 5. Performance : Comment évaluez-vous votre façon d'effectuer cette tâche ?**
- 6. Frustration : Dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) stressé(e), irrité(e) ou insatisfait(e) ?**

Pour chaque item, une échelle allant de 0 à 100 est présentée au participant. Le 0 correspond à « Faible » et le 100 correspond à « Élevé(e) », pour les items 1, 2, 3, 4 et 6. Le 0 correspond à « Bonne » et le 100 correspond à « Mauvaise » pour l'item 5.

Ci-dessous sont présentées 15 paires composées de 2 facteurs parmi les 6 que vous venez d'évaluer. Veuillez choisir pour chaque paire, le facteur que vous estimez le plus proche de de la tâche que vous avez réalisée.

- **Exigence mentale vs. Exigence physique**
- **Performance vs. Exigence physique**
- **Performance vs. Frustration**
- **Frustration vs. Exigence temporelle**
- **Exigence physique vs. Effort**
- **Exigence temporelle vs. Performance**
- **Exigence mentale vs. Exigence temporelle**
- **Effort vs. Exigence mentale**
- **Exigence physique vs. Frustration**
- **Exigence temporelle vs. Exigence physique**
- **Effort vs. Performance**
- **Effort vs. Frustration**
- **Performance vs. Exigence mentale**
- **Exigence temporelle vs. Effort**
- **Exigence mentale vs. Frustration**

Calcul des scores

- Compter combien de fois au total chaque facteur a été choisi lors de la comparaison par paires. Diviser chaque total obtenu par 15, pour obtenir un total en pourcentage du nombre de paires.
- Pour chaque facteur, pondérer le score indiqué par le participant sur l'échelle de 0 à 100. Pour ce faire, multiplier ce score par le pourcentage obtenu pour le facteur correspondant à l'étape précédente.
- Sommer les scores pondérés pour obtenir le score total.

Annexe 10

Questionnaire PSS : Perceived Stress Scale

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385–396.

Quintard, B. (1994). *Du stress objectif au stress perçu*. In M. Bruchon-Schweitzer & R. Dantzer (Eds.), *Introduction à la psychologie de la santé* (p. 43-66). Paris : Presses Universitaires de France.

Diverses questions vont vous être posées ci-après. Elles concernent vos sensations et pensées durant la situation que vous venez de vivre. A chaque fois, nous vous demandons d'indiquer comment vous vous êtes senti(e) durant cette situation. Bien que certaines questions soient proches, il y a des différences entre elles et chacune doit être considérée comme une question indépendante des autres. La meilleure façon de procéder est de répondre assez rapidement. N'essayez pas de compter le nombre de fois où vous vous êtes senti(e) de telle ou telle façon, mais indiquez plutôt la réponse qui vous paraît la plus proche de la réalité parmi les 5 choix proposés.

Au cours de la situation que vous venez de vivre, combien de fois...

1. ... avez-vous été dérangé(e) par un évènement inattendu ?
2. ... vous a-t-il semblé difficile de contrôler l'environnement ?
3. ... vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) et stressé(e) ?
4. ... avez-vous affronté avec succès les petits problèmes et difficultés rencontrés ?
5. ... avez-vous senti que vous faisiez face efficacement aux changements durant la tâche ?
6. ... vous êtes-vous senti(e) confiant(e) dans vos capacités à mener à bien la tâche proposée ?
7. ... avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?
8. ... avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?
9. ... avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?
10. ... avez-vous senti que vous dominiez la situation ?
11. ... vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que les événements échappaient à votre contrôle ?
12. ... vous êtes-vous surpris(e) à penser à des choses que vous deviez mener à bien, sans rapport avec la tâche à réaliser ?
13. ... avez-vous été capable de contrôler la façon dont vous avez utilisé votre temps pendant la tâche ?
14. ... avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les surmonter ?

Pour chaque item, les choix de réponse sont : « Jamais », « Presque jamais », « Parfois », « Assez souvent » et « Souvent » (score de 0 à 4).

Calcul des scores

- Inverser les scores pour les items 4, 5, 6, 7, 9, 10 et 13 (« Jamais » vaut 4, « Presque jamais » vaut 3, « Parfois » vaut 2, « Assez souvent » vaut 1 et « Souvent » vaut 0).
- Sommer les scores obtenus aux 14 items pour obtenir un score total pouvant aller de 0 à 56.

N.B. Ce questionnaire n'est pas la version originale du PSS, il a été modifié pour les besoins de l'étude. En effet, le questionnaire original porte sur le stress perçu au cours du dernier mois, alors que dans le cas présent nous référons au stress perçu lors d'une situation expérimentale. De ce fait, les consignes et certains items ont été légèrement modifiés.

Annexe 11

Questionnaire IRI : Interpersonal Reactivity Index

Davis, M. (1983). Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. Journal of Personality and Social Psychology, 44(1), 113-126.

Gilet, A.-L., Mella, N., Studer, J., Grünh, D., & Labouvie-Vief, G. (2013). Assessing dispositional empathy in adults: a french validation of the interpersonal reactivity index (IRI). Canadian Journal of Behavioural Science, 45(1), 42-48.

Les déclarations ci-dessous concernent vos sentiments et pensées dans une variété de situations. Lisez attentivement chaque déclaration. Nous vous demandons d'indiquer à quel degré les déclarations vous correspondent, en vous positionnant sur une échelle en 5 points allant de « ne me décrit pas bien » à « me décrit très bien ».

- 1. Je rêve régulièrement tout éveillé(e) aux choses qui pourraient m'arriver.**
- 2. J'éprouve souvent de la tendresse pour les gens moins chanceux que moi.**
- 3. Je trouve parfois difficile de voir les choses du point de vue de quelqu'un d'autre.**
- 4. Il m'arrive de ne pas être désolé(e) pour les gens qui ont des problèmes.**
- 5. Je m'implique vraiment dans les sentiments ressentis par les personnages d'un roman.**
- 6. Dans les situations d'urgence je suis inquiet(ète) et mal à l'aise.**
- 7. D'habitude, je ne suis pas complètement pris(e) par les films que je regarde, je reste objectif(ve).**
- 8. Lors d'un désaccord, j'essaie d'écouter le point de vue de chacun avant de prendre une décision.**
- 9. Quand je vois une personne dont on a profité, j'ai envie de la protéger.**
- 10. Je me sens parfois désemparé(e) quand je me trouve au beau milieu d'une situation fortement émotionnelle.**
- 11. J'essaie parfois de mieux comprendre mes amis en imaginant comment ils voient les choses de leur perspective.**
- 12. Il est relativement rare que je me laisse prendre par un bon livre ou un bon film.**
- 13. Quand je vois quelqu'un de blessé, j'ai tendance à rester calme.**
- 14. Je me soucie très peu du malheur des autres.**
- 15. Si je suis sûr(e) d'avoir raison à propos de quelque chose je ne perds pas mon temps à écouter les arguments des uns et des autres.**
- 16. Après avoir regardé un film ou une pièce de théâtre, c'est comme si j'étais l'un des personnages.**
- 17. Être dans une situation de tension émotionnelle me fait peur.**
- 18. Quand je vois quelqu'un être traité de façon injuste je ne ressens pas beaucoup de pitié pour lui.**
- 19. D'habitude je suis plutôt efficace face aux situations d'urgence.**
- 20. Je suis souvent touché(e), affecté(e) par les événements qui arrivent.**
- 21. Je crois qu'il y a toujours deux facettes à chaque question ou problème et j'essaie de les prendre en compte toutes les deux.**
- 22. Je me décrirais comme une personne au cœur tendre, plutôt compatissante.**
- 23. Quand je regarde un bon film, je peux très facilement me mettre à la place du personnage principal.**
- 24. J'ai tendance à perdre mes moyens dans des situations d'urgence.**
- 25. Quand je suis en colère contre quelqu'un j'essaie de me mettre à sa place pendant un moment.**

- 26. Quand je lis une histoire ou un roman intéressant, j'imagine ce que je ressentirais si les événements de l'histoire m'arrivaient.**
- 27. En cas d'urgence, quand je vois quelqu'un qui a sérieusement besoin d'aide je m'effondre totalement.**
- 28. Avant de critiquer quelqu'un j'essaie d'imaginer ce que je ressentirais si j'étais à sa place.**

Pour chaque item, une échelle en 5 points est présentée au participant. Le 0 correspond à « Ne me décrit pas bien » et le 4 correspond à « Me décrit très bien ».

Calcul des scores

- Inverser les scores pour les items 3, 4, 7, 12, 13, 14, 15, 18, 19 (« Ne me décrit pas bien » vaut 4, « Me décrit très bien » vaut 0).
- Ce questionnaire évalue 4 dimensions de l'empathie : l'adaptation contextuelle ("perspective taking"), le souci empathique ("empathic concern"), la détresse personnelle ("personal distress") et la fantaisie ("fantasy"). Pour chaque catégorie, le score total peut varier de 0 à 28, il correspond à la somme des scores obtenus aux 7 items composant la catégorie.
- Les items 3, 8, 11, 15, 21, 25 et 28 concernent l'adaptation contextuelle. Les items 2, 4, 9, 14, 18, 20 et 22 concernent le souci empathique. Les items 6, 10, 13, 17, 19, 24 et 27 concernent la détresse personnelle. Les items 1, 5, 7, 12, 16, 23 et 26 concernent la fantaisie.

Annexe 12

Questionnaire PANAS : Positive and Negative Affect Schedule

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. Journal of Personality and Social Psychology, 54(6), 1063–1070.

Gaudreau, P., Sanchez, X., & Blondin, J.-P. (2006). Positive and negative affective states in a performance-related setting: Testing the factorial structure of the PANAS across two samples of french-canadian participants. European Journal of Psychological Assessment, 22(4), 240–249.

Ce questionnaire contient des adjectifs qui décrivent des sentiments et des émotions. Lisez chacun de ces adjectifs. Pour chaque adjectif, indiquez à quel point il décrit comment vous vous sentez présentement, suite à la situation expérimentale que vous venez de vivre. Il n’y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Nous voulons simplement savoir comment vous vous sentez présentement.

1. Intéressé(e).
2. Angoissé(e).
3. Excité(e).
4. Fâché(e).
5. Fort(e).
6. Coupable.
7. Effrayé(e).
8. Hostile.
9. Enthousiaste.
10. Fier(ère).
11. Irrité(e).
12. Alerte.
13. Honteux(se).
14. Inspiré(e).
15. Nerveux(se).
16. Déterminé(e).
17. Attentif(ve).
18. Agité(e).
19. Actif(ve).
20. Craintif(ve).

À chaque item, les choix de réponse sont : « Très peu ou pas du tout », « Peu », « Modérément », « Beaucoup » et « Énormément (score de 1 à 5).

Calcul des scores

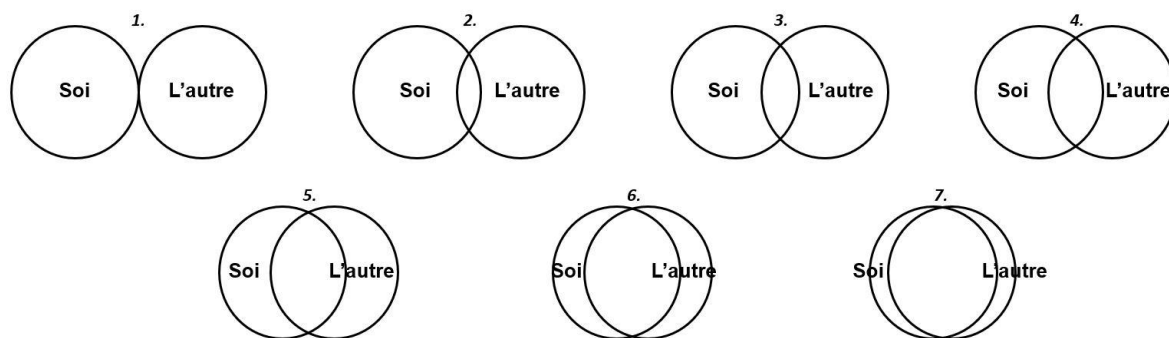
- Le score d’affect positif peut varier de 10 à 50, il correspond à la somme des scores obtenus pour les items 1, 3, 5, 9, 10, 12, 14, 16, 17 et 19.
- Le score d’affect négatif peut varier de 10 à 50, il correspond à la somme des scores obtenus pour les items 2, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 18 et 20.

Annexe 13

Inclusion of other in the self scale

Aron, A., Aron, E. N., & Smollan, D. (1992). *Inclusion of other in the self scale and the structure of interpersonal closeness*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(4), 596–612.

Vous trouverez ci-dessous des dessins qui schématisent la proximité relationnelle entre 2 personnes. Choisissez le dessin qui, selon vous, représente le mieux votre relation avec le participant « ... ».





Calcul des scores

- Le score de proximité relationnelle peut varier de 1 à 7, il correspond au numéro de la paire de cercles choisie par le participant.

Annexe 14

Article

Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions

Veronique Deschodt-Arsac ^{1,*} , Estelle Blons ¹ , Pierre Gilfriche ^{1,2}, Beatrice Spiluttini ³ and Laurent M. Arsac ¹

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218, 33400 Talence, France; estelle.blons@u-bordeaux.fr (E.B.); pierre.gilfriche@u-bordeaux.fr (P.G.); laurent.arsac@u-bordeaux.fr (L.M.A.)

² CATIE-Centre Aquitain des Technologies de l'Information et Electroniques, 33400 Talence, France

³ URGOTECH, 15 avenue d'Iéna, 75116 Paris, France; bspiluttini@urgotech.fr

* Correspondence: veronique.arsac@u-bordeaux.fr

Received: 6 February 2020; Accepted: 9 March 2020; Published: 11 March 2020



Abstract: Despite considerable appeal, the growing appreciation of biosignals complexity reflects that system complexity needs additional support. A dynamically coordinated network of neurovisceral integration has been described that links prefrontal-subcortical inhibitory circuits to vagally-mediated heart rate variability. Chronic stress is known to alter network interactions by impairing amygdala functional connectivity. HRV-biofeedback training can counteract stress defects. We hypothesized the great value of an entropy-based approach of beat-to-beat biosignals to illustrate how HRVB training restores neurovisceral complexity, which should be reflected in signal complexity. In thirteen moderately-stressed participants, we obtained vagal tone markers and psychological indexes (state anxiety, cognitive workload, and Perceived Stress Scale) before and after five-weeks of daily HRVB training, at rest and during stressful cognitive tasking. Refined Composite Multiscale Entropy (RCMSE) was computed over short time scales as a marker of signal complexity. Heightened vagal tone at rest and during stressful tasking illustrates training benefits in the brain-to-heart circuitry. The entropy index reached the highest significance levels in both variance and ROC curves analyses. Restored vagal activity at rest correlated with gain in entropy. We conclude that HRVB training is efficient in restoring healthy neurovisceral complexity and stress defense, which is reflected in HRV signal complexity. The very mechanisms that are involved in system complexity remain to be elucidated, despite abundant literature existing on the role played by amygdala in brain interconnections.

Keywords: refined composite multiscale entropy; complexity; central autonomic network; heart rate variability; interconnectivity

1. Introduction

Although it has become increasingly evident that physiological systems are complex, in the sense that many interdependent components interact at different hierarchical levels and simultaneously operate at different time scales, there can be no direct quantification of complexity in living systems. Rather, an intuitive approach with considerable appeal has been that physiological/biomedical signals that are generated by such systems may carry information on the system complexity, its self-organization, and potential adaptability, so pointing to signal complexity analysis is a reliable way to examine coordinated interactions in neurophysiological networks. Prior knowledge of system organization might allow for anticipating, to some extent, system responses through a dynamical organization as well

as long-term (persistent) adaptations. Accordingly, in controlled conditions, a logical expected system behavior should help in strengthening the link between system complexity if one can demonstrate that signal complexity change concurrently [1]. Ultimately, changes in output signal complexity should reflect interconnectivity at neurophysiological levels [2–4].

It has been known for years that the brain and the heart exhibit permanent top-down and bottom-up interactions that are critical beyond cardiovascular health, for behavioral, cognitive, and emotion regulations [5]. As a link between these two organs, a flexible network of neural structures has been extensively described, which is dynamically organized in response to a variety of internal and external stimuli. This complex circuitry is nicely embodied in the conceptual model of neurovisceral integration [6–8], in which prefrontal-subcortical inhibitory circuits that are critically involved in self-regulation are linked with the heart via the vagus nerve [5–11]. The overall functioning of the many constitutive hierarchical components and their multiple interactions have been studied so far through quantifying high-frequency (HF) modulations in heart rate variability, which is a marker of vagal tone in the system signal output. The so-called vagally-mediated heart rate variability (HF-HRV) has shown a critical non-invasive transdiagnostic marker of psychological states [12] because of the inhibitory action of the prefrontal cortex (PFC), which shapes cognitive-behavioral responses [6,8,13,14].

Studies encompassing psychology, cardiovascular, and neuroimaging domains provide converging evidence of a link between short-range (HF) HRV dynamics and the prefrontal subcortical circuits through an intricate network [15–18]. They collectively point to the critical role of network functional activity for cognitive and emotional self-regulation [5]. Additionally, they designate amygdala as a critical target of stress/anxiety in this circuitry, playing a critical role in system interconnectivity. As a clear illustration of amygdala-dependent interconnectivity, statistical maps of structural covariance in neuroimaging confirmed that amygdala interconnections encompass wide portions of cortical and subcortical regions, which serves as a crucial node in intricate circuits [19]. Amygdala functional connectivity is necessary for a dynamic coordination within the central autonomic network (CAN). Stress-induced disruption in amygdala-driven interconnectivity is clearly reflected in the HRV output signals [18,19].

It follows from above that, reasonably enough, one might expect a causal link between amygdala functional connectivity, a coordinated neurovisceral integration, and complexity in the healthy unconstrained CAN.

Researchers have recently more closely associated mood and cognition to complexity markers in HRV dynamics [20–22]. In agreement with the above assumption, the main observation is that complexity in heartbeat dynamics grows with brain activity, but vanished with stress. Further, multiscale entropy in HRV has been suggested as a reliable marker of coordinated neurovisceral integration during stress-cognition interactions [23], although this is a new recent hypothesis that should be addressed further, by manipulating e.g., stress management. While the response to stress in humans is a healthy adaptive function in situations of acute challenge, a prolonged exposure to stressors might cause persistent dysregulations [12], which affects the CAN, as reflected in a systematically blunted vagal tone [24,25]. Heightened resting vagal HRV helped in demonstrating that the functioning of the whole network can be restored, which has promoted the design of specific interventions that are able to enhance the vagal traffic in people with corrupted cortico-subcortical inhibition [26–28]. Among such interventions, HRV biofeedback (HRVB) training has been shown to be an easy-to-use and reliable method that restores cortical inhibitory control [27], which is beneficial in chronic stressed subjects [29]. The HRVB technique consists in slowing the spontaneous respiratory rate that drives vagal activity toward the same natural frequency of the sympathetic cardiovascular control, to around around 0.1 Hz [26], which establishes resonance among vagal and sympathetic baroreflex control loops. Reaching so-called cardiac coherence provides an increased baroreflex gain, which improves the vagal afferent traffic and bottom-up brain stimulations and, ultimately, restores a degraded psychophysiological state [30,31], or improves defense against episodic stressing events,

as shown in students during examinations [32,33]. To date, we have no idea how the signal complexity might change with HRVB training.

The aim of the present study was to provide a novel application of a complexity-based method to evaluate coordination in a neurophysiological network, the CAN, through complexity in its output signal, HRV dynamics.

For that, Refined Composite Multiscale Entropy (RCMSE) in heartbeat time-series was assessed during stress-cognition interactions in self-reported moderately stressed participants, before and after HRVB training to trigger system adaptations. We hypothesized that improved stress defense is associated with greater signal complexity, which could reflect better neurovisceral coordination.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

The procedures are in agreement with the French law that allows for performing experiments on humans and publishing the obtained results without requiring approbation and ID by an IRB or ethical committee, because the experiments are part of the research training that has been approved by the faculty steering committee, which has full responsibility on the training program. The experimental group ('Heart Rate Variability Biofeedback': HRVB group) consisted of 13 healthy participants (eight males and five females, aged 42.5 ± 15.1 years) performing administrative work at the faculty. They all reported being somewhat stressed (see stress quantification below) and they have difficulty for balancing work, family, and lifestyle. Six unstressed people (four males and two females of similar age) served as the control group (CTRL group).

None of the participants were receiving medical treatment before enrollment. They were required to abstain from food or drink for two hours before the HRVB training procedure, scheduled on early morning and early evening before breakfast and lunch. The participants abstained from caffeine ingestion on the experimental days. After five-weeks of HRVB training, three participants of the HRVB group dropped-out of follow up. They argued for too high constraints being linked to the day-to-day HRVB training. Thus, the final sample undergoing both assessments encompassed 10 subjects (seven males and three females).

2.2. Experimental Protocol

The experimental protocol consisted of two 10 min sequences that were separated by a few minutes that were dedicated to fill psychological questionnaires. The same sequences were repeated before and after HRV biofeedback training. During each sequence, the subjects stayed quietly seated in front of a computer, breathing at spontaneous rate, while the heartbeat time series were recorded, as described below. The resting conditions corresponded to the first 10 min of watching a calm and soothing documentary. During the second 10 min sequence, the participants performed cognitive tasks in a controlled stressful environment. They had to respond to 31 questions that were displayed on a computer screen, which needed the mental processing of logic, memorization, and calculation in a balanced proportion. Questions were created with the E-Prime software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA), so that the participants answered by pushing dedicated keys on a keyboard. The added stressors had the form of predetermined response time, visual feedbacks for false responses, and an attentive and evaluative audience (two people standing near the participant and taking notes). Flashing lights crowd noises, car honks, and sirens completed the set of added stressors. The number of questions, the type of logic memorization and mental calculation questions, the negative feedback, and the two people for evaluative audience were different before and after HRVB training to avoid undesired consequences of habituation.

2.3. Heart Rate Variability Biofeedback (HRVB) Training Procedure

HRVB training was assigned to the experimental group for five weeks. The participants had to control their breathing rate at ~ 6 cycles per min without changing their natural tidal volume, in quiet conditions for 5-min periods twice a day (morning and evening). A connected device that was developed by URGOTECH linked by Bluetooth to a smartphone application, URGOfeel, guided the controlled breathing rate[®] (URGOTECH, Paris, France). As feedback, heart rate was detected non-invasively by infrared finger photoplethysmograph and processed to detect respiratory sinus arrhythmia (RSA) and the presence of a unique mode (frequency) in HRV, which characterizes cardiac coherence, thereby, suitable conditions for afferent cortical-subcortical stimulation through vagal afferent traffic.

2.4. Psychological Tests

The participants filled out a series of questionnaires. The Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI [34]) consists of 20 items that measured the subjective feelings of apprehension, tension, nervousness, and worry. The NASA Task Load Index (NASA-TLX [35]) was developed to assess cognitive workload. The participants were asked to evaluate six components on a scale: mental demand, physical demand, temporal demand, performance, effort, and frustration level, as well as the weight of each component, allowing for the calculation of a global cognitive workload index. The Perceived Stress Scale (PSS [36]) wherein 14 items provided information on the frequency of thoughts and feeling regarding the encountered situation.

2.5. Heart Rate Recordings and Analyses

Cardiac interbeat intervals (R-to-R peaks interval durations) were recorded while using a Polar H10 chest belt that was linked by Bluetooth to a smartphone. Polar chest belts demonstrated great accuracy in assessing RR intervals when compared to ECG recordings [37,38]. The RR (intervals) time series were exported to Matlab (Matlab 2016b, Matworks, Natick, MA, USA) and then analyzed for heart rate variability (HRV) using custom-designed algorithms. Raw data were inspected for artifacts; occasional ectopic beats (irregularity of the heart rhythm involving extra or skipped heartbeats, e.g., premature ventricular contraction and consecutive compensatory pause) were visually identified and manually replaced with interpolated values from adjacent RR intervals. The root mean square of the differences between successive intervals (RMSSD) was computed in the time-domain because RMSSD is an index of very short-term variability that dominantly reflects short-latency vagal modulations [39]. Power Spectral Density (PSD) was obtained by using a Fourier transform after cubic spline resampling of the RR signals (4 Hz). Prior to the computation of discrete Fourier transform (DFT, without windowing), 4 Hz-resampled series were detrended by using a detrending method based on the smoothness priors approach [40]. The smoothing parameter was adjusted at 500 which corresponds to the way a time-varying FIR (finite impulse response) high pass filter with a cut-off frequency around 0.033 Hz operates.

Spectral power was computed in the low frequency band (LF-power; 0.04–0.15 Hz) and the high frequency band (HF-HRV; 0.15–0.4 Hz), and then interpreted as pure sympathetic and dominantly vagal activities, respectively. LF power/HF power was computed as an indicator of sympatho-vagal balance.

Complexity in the RR time series was captured by computing Refined Composite Multiscale Entropy (RCMSE), an improved method for obtaining sample entropy [41,42] at several time scales from coarse-grained time series [43] of moderate length [44]. The rationale of using multiscale entropy analysis lies in the fact that complexity in neurophysiological networks provides them with the essential capacity to operate over many timescales, which makes the rate of information staying high and quite steady over a range of scales, in strong contrast with systems shifting towards disorder (white noise) or strict order (mode locking) [45]. Here, the overall degree of complexity of HRV signals was calculated by integrating the values of sample entropy that were obtained over the shortest scales, which corresponds

to the above described vagal control of heart rate. Refined composite multiscale entropy (RCMSE) improved the accuracy of MSE by reducing the probability of inducing undefined entropy, which is especially useful when analyzing the short time series of cardiovascular dynamics [23], as recently shown [44]. Detailed methods for computing MSE and RCMSE can be found, respectively, in [45] and [44,46]. The RCMSE curve is obtained by plotting sample entropy values for each coarse-grained time series as a function of scales. The cardiac entropy index is the area under the corresponding RCMSE curves (areas calculated using the trapezoidal rule) Figure 1 [44,45]. The entropy indices were computed after pre-processing time series using empirical mode decomposition (EMD) [47], as recommended by Gow et al. [48]. EMD decomposes a signal into a sum of intrinsic mode functions (IMFs) and a residual trend. This residual trend was subtracted to remove the drift, in order to avoid error in entropy assessments [48].

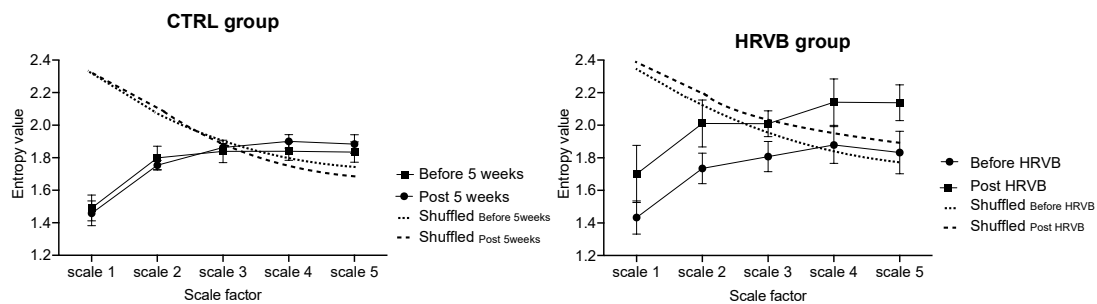


Figure 1. Refined composite multiscale entropy (RCMSE) analysis of RR interval time series. Sample entropy values at time scales 1 to 5 during stressful cognitive tasking are reported. The RCMSE curves for the surrogate shuffled time series are also presented. The entropy index represents the trapezoid approximation of the area under each curve: (**left**) Unchanged values in the control group; (**right**) Higher entropy after heart rate variability biofeedback (HRVB) training.

2.6. Statistical Analyses

The quantitative variables were expressed as mean, standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV %).

The normality of each dataset was determined using the d'Agostino–Pearson normality test. One-way analyses of variance followed by paired or unpaired *t*-tests with Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied to observe the effects of HRVB training on the psychological and physiological indices. The effect Size with Hedge's *g* was calculated. Values above 0.80 were adopted with high magnitude ('large'), above 0.5 with medium ('med.') and 0.2 with small ('small') magnitude. The Pearson's correlation coefficient was computed for analyzing the relationship between two variables. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve through Sensitivity, Specificity, Area Under Curve defined the efficacy of the HRV indices in time (RMSSD), frequency (HF-HRV, LF-HRV; LF/HF ratio), and non-linear (entropy) domains. The respective *p* values were used between the pre- and post-HRVB training set by Youden Index.

All of the statistical calculations were performed using GraphPad (Prism 8, version 8.2.1, 2019) and XLSTAT (Addinsoft, 2019, XLSTAT statistical and data analysis solution, Long Island, NY, USA).

3. Results

3.1. Psychological Markers

Figure 2 illustrates the main adaptations that were induced by HRVB training as regards psychological markers. The adaptations were exclusively observed during the stressful cognitive condition, not at rest Figure 2. State anxiety and Perceived Stress were significantly lower after HRVB training ($p = 0.0026$ and $p = 0.0165$, respectively), whereas the perceived cognitive load (NASA TLX score) remained unchanged ($p = 0.4258$). This observation is not trivial, because it supports the idea

that a lower stress/anxiety is not the consequence of less attention being paid to the cognitive task (since the cognitive load is intact), but a pure HRVB training beneficial effect on anxiety and perceived stress when facing our stressful controlled conditions. The absence of changes in the participants of the control group confirmed the pure effect of training. Overall, psychological markers indicate that HRVB training helped participants to prevent a rise in anxiety/stress while facing the stressful cognitive task.

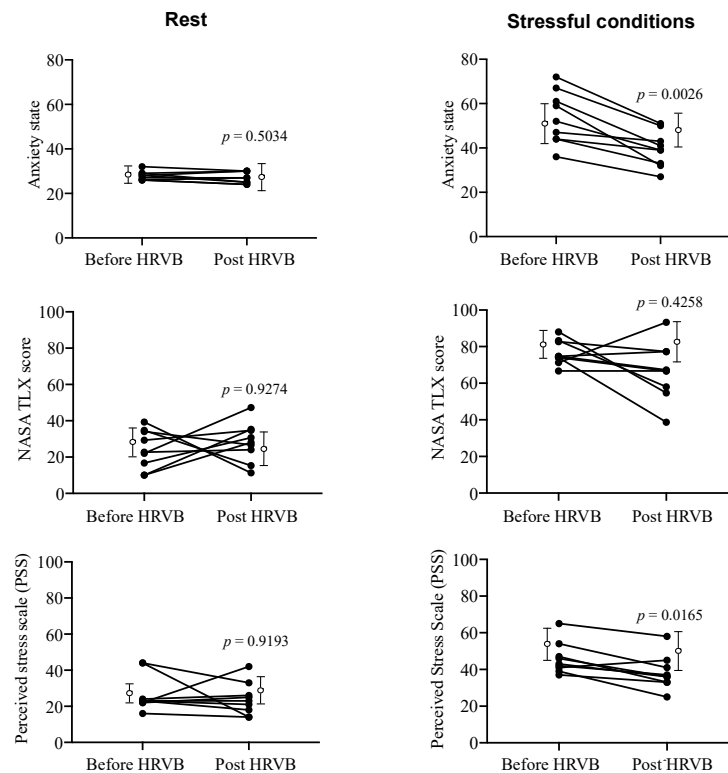


Figure 2. Individual changes in psychological markers induced by five-weeks HRV biofeedback training (HRVB) (filled circles) at rest (left) and during stressful cognitive tasking (right). Open circles indicate mean and standard deviation obtained in control group and illustrate the absence of changes.

3.2. HRV-Based Autonomic Markers

The main effects of HRVB training on HRV at rest and during stressful cognitive conditions are indicated in Table 1 and in Figure 3 where averaged values in the control group are indicated in order to highlight the specific training effect in the experimental group, not seen in the control group Figure 3.

The RMSSD and HF-HRV values indicate a small effect size of training on vagal activity at rest and a moderate effect during stressful cognitive tasking. The sensitivity analysis demonstrated that the main effects of HRVB training were effective during stressful cognitive tasking Table 2.

We highlighted a link between training benefits at rest and those that were observed during stressful cognitive tasking Figure 4; those participants with the most important gain in resting HF-HRV (resting vagal tone) correlatively demonstrated the most important gain in HF-HRV during stressful cognitive tasking ($R^2 = 0.789$, $F = 29.97$, $p = 0.0006$, Figure 4).

Taken together, the above adaptations in vagal activity after training indicate that enhanced vagal tone at rest could help in reaching higher vagal control during a stressful task.

Remarkably, autonomic adaptations to training were more consistent and clear-cut when assessed with a complexity marker, RCMSE. First, entropy exhibited a small coefficient of variation (~20%), which contrasts with CV in other markers (mostly $>>40\%$, Table 1). More clearly as well, the entropy index signed benefits of HRVB training, reaching the highest value of effect size during stressful tasking Table 1, as well as higher statistical performances in sensitivity analysis Table 2.

Table 1. Mean, standard deviations (SD) and coefficient of variations (CV %) of time-, frequency-, and nonlinear markers extracted from Heart Rate Variability during rest and stressful experimental conditions before and after 5-weeks HRVB training.

Markers	Before HRVB			Post HRVB			Effect size	p Value
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)		
RMSSD (ms)								
rest	27.4	16.9	61.6	38.0	22.0	57.8	−0.541 small	0.007
stress	34.5	15.4	44.4	45.4	17.4	38.4	−0.662 med.	0.002
LF-HRV (ms ²)								
rest	824	653	79.3	1161	647	55.8	−0.418 small	0.230
stress	1268	957	75.5	1070	732	68.4	0.232 small	0.925
HF-HRV (ms ²)								
rest	352	465	132.2	697	736	105.6	−0.560 small	0.008
stress	472	394	83.3	925	709	76.7	−0.790 med.	0.020
LF/HF								
rest	3.23	1.39	43.0	2.51	1.29	51.4	0.084 small	0.050
stress	3.08	2.24	72.8	1.60	1.21	75.6	0.732 med.	0.021
Entropy index								
rest	6.86	0.29	4.23	7.00	0.32	4.57	−0.478 small	0.889
stress	7.33	0.94	12.90	8.43	0.89	10.53	−1.198 large	0.003

RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences; LF-HRV: Low Frequency; HF-HRV: High Frequency; LF/HF: ratio between Low and High Frequencies; Entropy: entropy index calculated from RCMSE analysis.

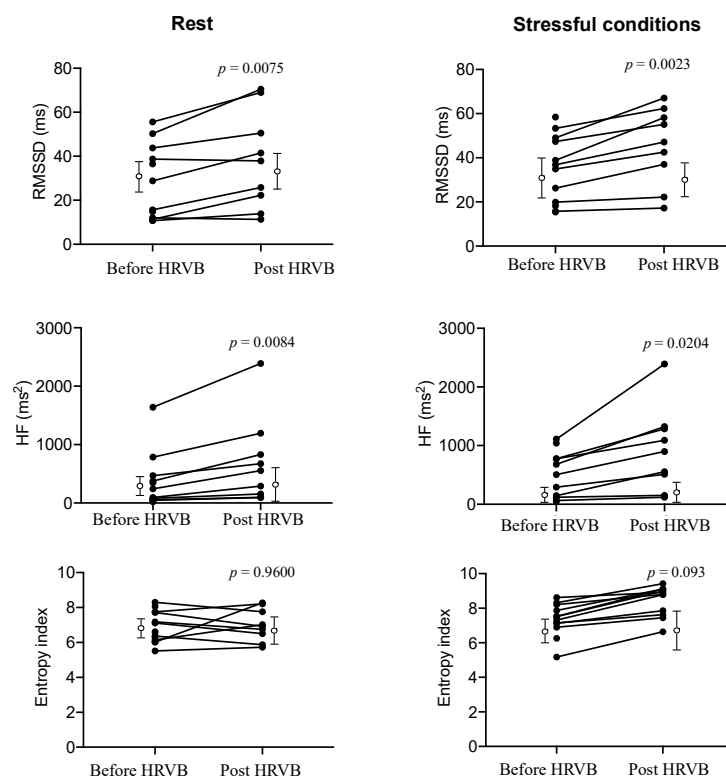


Figure 3. Individual changes in RMSSD, HF-HRV, and Entropy index markers induced by five-weeks HRVB biofeedback training (HRVB) (filled circles) at rest (left) and during stressful cognitive tasking (right). Open circles indicate mean and standard deviation obtained in control group.

Finally, a link was observed between individual gain in resting vagal power and entropy; with those participants with greater improvement in resting vagal control reaching a higher level of entropy during stressful cognitive tasking ($R^2 = 0.59$, $F = 11.42$, $p = 0.009$, Figure 5).

Table 2. Efficacy of HRV indices in time-, frequency-, and nonlinear domains in the discrimination of HRVB training effects at rest and during stressful cognitive tasking.

Variables	Sensitivity	Specificity	Youden Index	AUC	p Value
RMSSD (ms)					
rest	0.589	0.567	0.156	0.648	0.255
Stress-task	0.617	0.588	0.204	0.694	0.135
LF-HRV (ms ²)					
rest	0.594	0.571	0.165	0.657	0.227
stress-task	0.528	0.521	0.049	0.546	0.722
HF-HRV (ms ²)					
rest	0.713	0.674	0.318	0.722	0.088
stress-task	0.708	0.684	0.392	0.731	0.075
LF/HF					
rest	0.611	0.583	0.194	0.685	0.155
stress-task	0.774	0.785	0.560	0.824	0.013
Entropy index					
rest	0.704	0.644	0.349	0.793	0.097
stress-task	0.813	0.799	0.612	0.818	0.010

RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences; LF-HRV: Low Frequency; HF-HRV: High Frequency; LF/HF: ratio between Low and High Frequencies; Entropy: entropy index calculated from RCMSE analysis; AUC: area under the ROC curve.

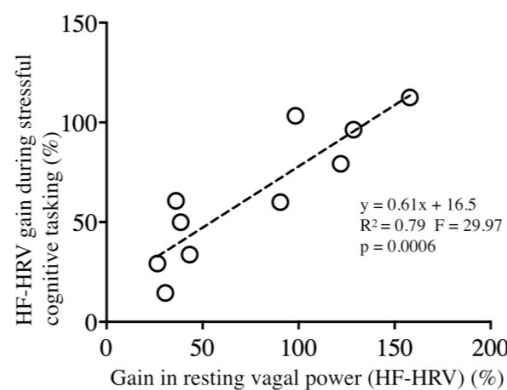


Figure 4. Correlation analysis between HRVB training gain (calculated as post-pre)/pre * 100) in high-frequencies (HF)-power during stressful cognitive tasking vs. rest.

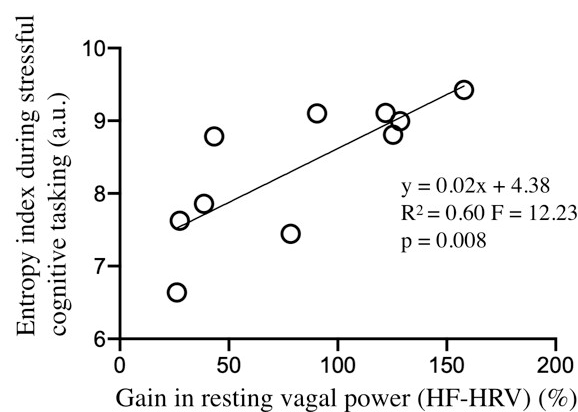


Figure 5. Correlation analysis between post-training entropy index during stressful cognitive tasking vs. training-induced gain in HF-power (calculated as post-pre)/pre * 100).

4. Discussions

The main aim of the present study was to show the value of a complexity-based analysis, refined multiscale entropy (RCMSE), to identify changes in the coordinated interconnectivity of the central autonomic network (CAN). It was hypothesized that a coherent profile in entropy changes during stress-cognition interactions provides a meaningful approach of CAN complexity and neurovisceral adaptability to HRVB training. The main finding in this sense was that entropy in the output signal was heightened despite stress, thanks to HRVB training. This was accompanied with training benefits on vagal activity, which is known to prevent disruption in amygdala functional connectivity [13,18]. We suggest that our results collectively represent a coherent basis to gain improved knowledge on neurovisceral coordination, and by so doing illustrate the link that one can make between system complexity and signal complexity. Here, psychological, vagal, and complexity responses to HRVB training offer a coherent vision of neurovisceral complexity and may open new perspectives for HRV-complexity approaches of heart-brain interactions.

To obtain a realistic interpretation of a link between system complexity and signal complexity in our conditions, a pre-requisite is that autonomic responses and long-term adaptations match with previous observations that consistently report on the link between vagal activity, anxiety, and interconnectivity in the neurovisceral circuitry when the brain has to respond emotionally and cognitively. A low resting vagal HRV and/or an excessive vagal tone withdrawal when one faces an acute challenge has been associated with poor health and poor effectiveness in coping with a variety of stimuli and challenges [49]. These defects in vagal autonomic activity are generally associated with cortico-subcortical dysfunctions [50], which lead to highly susceptibility to amygdala disconnection and a corrupted behavioral and cognitive flexibility. Prolonged exposure to stress is one obvious candidate at the origin of such dysfunctions, being reflected in impaired heart vagal control. In agreement, our moderately stressed participants demonstrated low vagal resting activity and, more critically, a blunted vagal response during stressful tasking Table 1 before HRVB training; remarkably, the vagal activity rose after daily HRVB training thanks to repeated bottom-up vagal stimulations of the brain, especially during stressful cognitive tasking [31,51]. Previous studies have shown that HRV biofeedback training has the capacity to enhance inhibitory control [52] and improve overall self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being [31], which can be explained by true persistent CAN adaptations. The present work brings about additional support for effective neurovisceral remodeling, being illustrated by measurable benefits of HRVB training that extended beyond resting conditions, in vagally-mediated responses to stressful cognitive tasking, which illustrates profound changes that can be mobilized under different conditions. The correlation between gain in resting and stressful cognitive tasking gain in vagal activity highlights the extended ability to mobilize new resources thanks to the improved CAN dynamic organization Figure 4.

The capacity to maintain high vagal activity at rest as well as during a cognitive task is critical in stress defense [32], and it has been shown to be a pre-requisite for preserving cortico-subcortical inhibition, thereby amygdala functional connectivity [5]. Hence, as a first and critical step for building up a complexity-based concept of neurovisceral coordination, it should be acknowledged that our participants demonstrated an improved vagally-mediated ability to preserve amygdala functional activity during stressful cognitive tasking thanks to HRVB training. This was illustrated here by better vagal (HF-HRV) activity and sympatho-vagal (LF/HF) balance concomitant with a reduction of perceived stress and anxiety after training, which contrasts with poorer status before HRVB training reflected in those markers.

Interestingly enough, we show a correlation between the training-induced gain in vagal activity, which confers better psychophysiological status to a participant [12], and the entropy index that is associated to the stressful cognitive task Figure 5. Hence, better signal entropy while stressful tasking is not without connection with the facilitated vagal control, notwithstanding the fact that entropy demonstrated greater sensitivity than most other autonomic markers to discriminate the training effects Tables 1 and 2. Our interpretative hypothesis, although speculative at this stage, is that the ability of

the entropy index to consistently reflect training induced improvements in neurovisceral integration in the presence of stress might have roots in preserved activity of the main target of anxiety, the amygdala functional connectivity. The reason why entropy, which is a complexity marker, demonstrated that great value might lie in the fact that amygdala activity is critical for subsystems-interconnectivity, as shown by neuroimaging [19]. We speculate here on a possible link between neurovisceral complexity and amygdala functional connectivity, given the multiple connections within and between large portions of cortical (e.g., prefrontal, cingulate, and insula) and subcortical (e.g., striatum, hippocampus, and midbrain) regions and vagal pathways, with the amygdala as a central node in this connected network [19,53]. Giving credit to this overview of the CAN dynamic organization shows the high potential of complexity-based approaches to decipher functional connectivity and coordination in a neurophysiological network.

While we use RCMSE here, a large panel of complexity-based methods for analyzing interbeat time series can be drawn. To evoke a few representative examples, sample entropy has been applied to wavelet-based decomposition in very-low (VLF), low (LF), and high-frequencies (HF) at different ages [54]; multiscale entropy has been applied to diurnal vs. nocturnal series at different ages and health status [45]; the monofractal scaling exponent has been shown to change with ageing, cardiac health, and disease [55,56]; multifractality disruption has been evidenced in heart failure [57]; and, more recently, multifractality-multiscale analysis of both cardiac and vascular dynamics provided a deeper understanding of sexual dimorphism in autonomic control of heart and peripheral vascular districts [58]. In each case, the added value of obtaining complexity metrics was highlighted. The present study is in the same vein by attempting to associate RCMSE with CAN complexity.

Using a multiscale entropy approach for that is not without limitations. Mainly, the significance of sample entropy at given scale strongly depends on the length of the analyzed time series [45,46]. We illustrate the great adequacy of RCMSE, a complexity-based method purposely developed for shorter series [44] to highlight system complexity by showing consistent sample entropy estimates in the present approach from scale 1 to scale 5 Figure 1, from 500–600 data samples series.

In brief, here we suggest that a complexity-based approach of cardiac interbeat time series during stress-cognition interactions is helpful in understanding complexity changes in an intricate central-autonomic neurovisceral circuitry. This statement finds strong support in the combined markers of cognitive load, state anxiety, perceived stress, vagal activity, and entropy, which collectively offered a coherent vision of cooperative mechanisms. Although advanced knowledge on the role of amygdala has recently been provided, an obvious limitation in the present study is the absence of any metrics regarding amygdala functional connectivity or direct evidence of changes in brain networks complexity. Therefore, we conclude that, although HRV biofeedback training appears to be an effective means to preserve a healthy complexity, and that this very property is reflected in HRV entropy, the very mechanisms that link neurovisceral coordination to signal complexity remain to be established.

Author Contributions: Conceptualization, V.D.-A., E.B. and B.S.; Methodology, V.D.-A. and E.B.; Software, E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A.; Validation, B.S., E.B., L.M.A. and V.D.-A.; Formal analysis, V.D.-A.; Investigation, E.B. and V.D.-A.; Resources, E.B., L.M.A., B.S. and V.D.-A.; Data curation, E.B.; Writing—Original draft preparation, L.M.A., and V.D.-A.; Writing—Review and editing, B.S., E.B., L.M.A., P.G. and V.D.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Wayne, P.M.; Manor, B.; Novak, V.; Costa, M.D.; Hausdorff, J.M.; Goldberger, A.L.; Ahn, A.C.; Yeh, G.Y.; Peng, C.-K.; Lough, M.; et al. A systems biology approach to studying Tai Chi, physiological complexity and healthy aging: Design and rationale of a pragmatic randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials* **2013**, *34*, 21–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2. Castiglioni, P.; Parati, G.; Faini, A. Can the Detrended Fluctuation Analysis Reveal Nonlinear Components of Heart Rate Variability. In Proceedings of the 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Berlin, Germany, 23–27 July 2019; Volume 2019, pp. 6351–6354.
3. Castiglioni, P.; Faini, A. A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Torre, K.; Vergotte, G.; Viel, É.; Perrey, S.; Dupeyron, A. Fractal properties in sensorimotor variability unveil internal adaptations of the organism before symptomatic functional decline. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15736. [[CrossRef](#)]
5. Park, G.; Thayer, J.F. From the heart to the mind: Cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Porges, S.W. The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clin. J. Med.* **2009**, *76*, S86–S90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Rollin McCraty the Coherent Heart: Heart–Brain Interactions, Psychophysiological Coherence, and the Emergence of System-Wide Order. Available online: <https://www.heartmath.org/research/research-library/basic/coherent-heart-heart-brain-interactions-psychophysiological-coherence-emergence-system-wide-order/> (accessed on 16 May 2018).
8. Thayer, J.F.; Lane, R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J. Affect. Disord.* **2000**, *61*, 201–216. [[CrossRef](#)]
9. Benarroch, E.E. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin. Proc.* **1993**, *68*, 988–1001. [[CrossRef](#)]
10. Benarroch, E. Central Autonomic Control. In *Primer on the Autonomic Nervous System*; David, R., Phillip, L., Ronald, P., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2012; pp. 9–12.
11. Ellis, R.J.; Thayer, J.F. Music and Autonomic Nervous System (Dys)function. *Music Percept.* **2010**, *27*, 317–326. [[CrossRef](#)]
12. Beauchaine, T.P.; Thayer, J.F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* **2015**, *98*, 338–350. [[CrossRef](#)]
13. Thayer, J.F.; Lane, R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2009**, *33*, 81–88. [[CrossRef](#)]
14. Thayer, J.F.; Sternberg, E. Beyond heart rate variability: Vagal regulation of allostatic systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1088*, 361–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Critchley, H.D.; Mathias, C.J.; Josephs, O.; O’Doherty, J.; Zanini, S.; Dewar, B.-K.; Cipolotti, L.; Shallice, T.; Dolan, R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* **2003**, *126*, 2139–2152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Chang, C.; Metzger, C.D.; Glover, G.H.; Duyn, J.H.; Heinze, H.-J.; Walter, M. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage* **2013**, *68*, 93–104. [[CrossRef](#)]
17. Gianaros, P.J.; Wager, T.D. Brain-Body Pathways Linking Psychological Stress and Physical Health. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* **2015**, *24*, 313–321. [[CrossRef](#)]
18. Sakaki, M.; Yoo, H.J.; Nga, L.; Lee, T.-H.; Thayer, J.F.; Mather, M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage* **2016**, *139*, 44–52. [[CrossRef](#)]
19. Wei, L.; Chen, H.; Wu, G.-R. Structural Covariance of the Prefrontal-Amygdala Pathways Associated with Heart Rate Variability. *Front. Hum. Neurosci.* **2018**, *12*, 12. [[CrossRef](#)]
20. Young, H.; Benton, D. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 16619. [[CrossRef](#)]
21. Young, H.A.; Benton, D. Heart-rate variability: A biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behav. Pharmacol.* **2018**, *29*, 140–151. [[CrossRef](#)]
22. Dimitriev, D.A.; Saperova, E.V.; Dimitriev, A.D. State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146131. [[CrossRef](#)]
23. Blons, E.; Arsac, L.M.; Gilfriche, P.; McLeod, H.; Lespinet-Najib, V.; Grivel, E.; Deschodt-Arsac, V. Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 18190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Cacioppo, J.T.; Bureson, M.H.; Poehlmann, K.M.; Malarkey, W.B.; Kiecolt-Glaser, J.K.; Berntson, G.G.; Uchino, B.N.; Glaser, R. Autonomic and neuroendocrine responses to mild psychological stressors: Effects of chronic stress on older women. *Ann. Behav. Med.* **2000**, *22*, 140–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Giuliano, R.J.; Gatzke-Kopp, L.M.; Roos, L.E.; Skowron, E.A. Resting sympathetic arousal moderates the association between parasympathetic reactivity and working memory performance in adults reporting high levels of life stress. *Psychophysiology* **2017**, *54*, 1195–1208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Vaschillo, E.G.; Vaschillo, B.; Lehrer, P.M. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2006**, *31*, 129–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Lehrer, P.M.; Gevirtz, R. Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 756. [[CrossRef](#)]
28. McCraty, R.; Shaffer, F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob. Adv. Health Med.* **2015**, *4*, 46–61. [[CrossRef](#)]
29. Chen, S.; Sun, P.; Wang, S.; Lin, G.; Wang, T. Effects of heart rate variability biofeedback on cardiovascular responses and autonomic sympathovagal modulation following stressor tasks in prehypertensives. *J. Hum. Hypertens.* **2016**, *30*, 105–111. [[CrossRef](#)]
30. McCraty, R.; Tomasino, D. Emotional Stress, Positive Emotions, and Psychophysiological Coherence. In *Stress in Health and Disease*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; pp. 342–365.
31. McCraty, R.; Zayas, M.A. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 5. [[CrossRef](#)]
32. Deschodt-Arsac, V.; Lalanne, R.; Spiluttini, B.; Bertin, C.; Arsac, L.M. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201388. [[CrossRef](#)]
33. Schumann, A.; Köhler, S.; Brotte, L.; Bär, K.-J. Effect of an eight-week smartphone-guided HRV-biofeedback intervention on autonomic function and impulsivity in healthy controls. *Physiol. Meas.* **2019**, *40*, 064001. [[CrossRef](#)]
34. Spielberger, C. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*; Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA, 1983.
35. Hart, S.G. Nasa-Task Load Index (NASA-TLX); 20 Years Later. *Proc. Hum. Factors Ergon. Soc. Annu. Meet.* **2006**, *50*, 904–908. [[CrossRef](#)]
36. Cohen, M.A.; Taylor, J.A. Short-term cardiovascular oscillations in man: Measuring and modelling the physiologies. *J. Physiol.* **2002**, *542*, 669–683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Pasadyn, S.R.; Soudan, M.; Gillinov, M.; Houghtaling, P.; Phelan, D.; Gillinov, N.; Bittel, B.; Desai, M.Y. Accuracy of commercially available heart rate monitors in athletes: A prospective study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2019**, *9*, 379–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gilgen-Ammann, R.; Schweizer, T.; Wyss, T. RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG Holter at rest and during exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2019**, *119*, 1525–1532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. TaskForce Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* **1996**, *93*, 1043–1065. [[CrossRef](#)]
40. Tarvainen, M.P.; Ranta-Aho, P.O.; Karjalainen, P.A. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2002**, *49*, 172–175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Richman, J.S.; Moorman, J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, H2039–H2049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Richman, J.S.; Lake, D.E.; Moorman, J.R. Sample entropy. *Meth. Enzymol.* **2004**, *384*, 172–184.
43. Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 068102. [[CrossRef](#)]
44. Wu, S.-D.; Wu, C.-W.; Lin, S.-G.; Lee, K.-Y.; Peng, C.-K. Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Phys. Lett. A* **2014**, *378*, 1369–1374. [[CrossRef](#)]
45. Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys. Rev. E* **2005**, *71*, 021906. [[CrossRef](#)]
46. Humeau-Heurtier, A. The Multiscale Entropy Algorithm and Its Variants: A Review. *Entropy* **2015**, *17*, 3110–3123. [[CrossRef](#)]

47. Huang, N.; Shen, Z.; Long, S.R.; Wu, M.L.C.; Shih, H.H.; Zheng, Q.; Yen, N.C.; Tung, C.-C.; Liu, H.H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci.* **1998**, *454*, 903–995. [[CrossRef](#)]
48. Gow, B.J.; Peng, C.-K.; Wayne, P.M.; Ahn, A.C. Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy* **2015**, *17*, 7926–7947. [[CrossRef](#)]
49. Beauchaine, T.P. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Transdiagnostic Biomarker of Emotion Dysregulation and Psychopathology. *Curr. Opin. Psychol.* **2015**, *3*, 43–47. [[CrossRef](#)]
50. Thayer, J.F.; Hansen, A.L.; Saus-Rose, E.; Johnsen, B.H. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: The neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann. Behav. Med.* **2009**, *37*, 141–153. [[CrossRef](#)]
51. Pyne, J.M.; Constans, J.I.; Wiederhold, M.D.; Gibson, D.P.; Kimbrell, T.; Kramer, T.L.; Pitcock, J.A.; Han, X.; Williams, D.K.; Chartrand, D.; et al. Heart rate variability: Pre-deployment predictor of post-deployment PTSD symptoms. *Biol. Psychol.* **2016**, *121*, 91–98. [[CrossRef](#)]
52. Kim, D.; Kang, S.W.; Lee, K.-M.; Kim, J.; Whang, M.-C. Dynamic correlations between heart and brain rhythm during Autogenic meditation. *Front. Hum. Neurosci.* **2013**, *7*, 7. [[CrossRef](#)]
53. Mulcahy, J.S.; Larsson, D.E.O.; Garfinkel, S.N.; Critchley, H.D. Heart rate variability as a biomarker in health and affective disorders: A perspective on neuroimaging studies. *Neuroimage* **2019**, *202*, 116072. [[CrossRef](#)]
54. Vigo, D.E.; Guinjoan, S.M.; Scaramal, M.; Siri, L.N.; Cardinali, D.P. Wavelet transform shows age-related changes of heart rate variability within independent frequency components. *Auton. Neurosci.* **2005**, *123*, 94–100. [[CrossRef](#)]
55. Iyengar, N.; Peng, C.K.; Morin, R.; Goldberger, A.L.; Lipsitz, L.A. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am. J. Physiology-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **1996**, *271*, R1078–R1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Huikuri, H.V.; Mäkikallio, T.H.; Peng, C.K.; Goldberger, A.L.; Hintze, U.; Møller, M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* **2000**, *101*, 47–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Ivanov, P.C.; Amaral, L.A.N.; Goldberger, A.L.; Havlin, S.; Rosenblum, M.G.; Struzik, Z.R.; Stanley, H.E. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* **1999**, *399*, 461–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Castiglioni, P.; Lazzeroni, D.; Coruzzi, P.; Faini, A. Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. Available online: <https://www.hindawi.com/journals/complexity/2018/4801924/> (accessed on 31 January 2020).



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

