

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1640

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Florence FAGGIANELLI

le 18 octobre 2017

**IMPACT DE L'ENTRAÎNEMENT AÉROBIE SUR LE SYSTÈME
NERVEUX AUTONOME CARDIO-VASCULAIRE DANS
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE
COMPARAISON ENTRE EXERCICE CONTINU ET EXERCICE EN
INTERVALLES**

Directeur de thèse : Dr Marc LABRUNEE

JURY

Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Docteur
Monsieur le Docteur
Madame le Docteur

DE BOISSEZON Xavier
GALINIER Michel
SENARD Jean Michel
GASQ David
LABRUNEE Marc
RICHARD Lisa

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Docteur Honoris	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Docteur Honoris	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Docteur Honoris	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Docteur Honoris	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Docteur Honoris	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PARQUE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Francis
Professeur Honoraire	M. REBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RENE Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMBE Yves	Professeur Honoraire	M. MARHAU Michel
Professeur Honoraire	M. COTCHAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mlle DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mlle LARENG Marie-Bernette	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. OELSCH Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ROMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Monique
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAUHAAC
Professeur Honoraire	M. PLUCI Michel	Professeur Honoraire	M. FOURBAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICOU Pierre	Professeur Honoraire	M. GUERLET Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESCOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOFFIEROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUD Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIRE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Marc
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mlle PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PAIGAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mlle GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FASSE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARRUT Stéphanie	Professeur Honoraire	M. BUGAT Richard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-GUAY Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Excepcionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Dorian (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie Thoracique et Cardio-vascul
M. ATTAL Mehdi (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Généraliste
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoinette	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutiques, méd. d'urgence, addid
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOSSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE Pierre	Ophthalmologie
M. CHAIVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Matthieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme (AMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Alul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PENON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVALD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Médecine Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fataneh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Develop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carlo	Dermatologie		
M. PAYDUX Pierre	Biophysique		
M. PETRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZV. Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERBE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEI Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHE Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E.)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERTY Isabelle (C.E.)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E.)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUIAN Louis (C.E.)	Urologie-Andrologie
Mme BURJA-RIVIERE Alessandro	Médecine Vasculaire
M. BUSCAU Louis	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E.)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E.)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amos	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Miroslav	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELAGESE Eric	Hématologie
Mme DELSLE Marie-Suzanne (C.E.)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancerologie
M. DIDIER Alain (C.E.)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E.)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOUDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E.)	Endocrinologie Endocrinologie Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUL Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUMBAUD Rosine	Cancerologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E.)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARQUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E.)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E.)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E.)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patricia (C.E.)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E.)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E.)	Cancerologie
M. ROLLAND Yves	Généraliste
M. ROUGE Daniel (C.E.)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E.)	Radiologie
M. SAILLER Laure	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E.)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Eric (C.E.)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E.)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E.)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologie
M. VAYSSERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E.)	Généraliste

M. ACCADUEL Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECHAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOURNICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GASPARD-STOWERS Ignace	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPYRE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEUX Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZERELLE Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Ernest	Neurologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Généraliste et biologie du vieillissement
M. TACK Iván	Physiologie
M. VERGIEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Luc	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
F. STILLMINKES André

Professeur Associé en G.G.E.
F. WOSARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL Pól André	Immunologie	Mme ABRAYANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BETH Edr	Immunologie	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vania	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Lucile	Pédagogie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAKINAC Eléme	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
Mme CONGNA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Chloé	Pharmacologie	Mme CLAVE Danièle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GILSEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Virginie	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORREJIE	Hématologie
M. DEBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNEVILLE Guillaume	Anatomie
M. DUBRE Philippe	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAJOU Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Flore	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNEROT Isabelle	Biochimie	Mme ESCUIROL Yveline	Médecine du travail
Mme GENOUD Amélie	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Sabine	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMOI Sébastien	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRAHE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KILZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILDEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Muriel	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGLENEAU Cecile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LARIEZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOLA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Statistiques et informatique médicale
Mme NIQUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAJAS Françoise	Biochimie
M. PELABD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISANT Benedicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SANCOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUD Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Shain	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOILLERES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOLI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BESMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BESMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BOUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHOCOLAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr ROYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan

MARS 2017

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse,

Mon Président de jury, Monsieur le Professeur Xavier DEBOISSEZON,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Médecine Physique et de Réadaptation

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury, et je vous en remercie.
Je vous remercie également pour m'avoir accompagnée tout au long de ma formation et pour la confiance que vous m'accordez en m'offrant un poste d'assistante dans votre service.

Mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Marc LABRUNEE,
Praticien Hospitalier
Médecine Physique et de Réadaptation

Je vous remercie pour m'avoir accueillie au sein du service de réadaptation cardiaque du CHU de TOULOUSE, de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de vos précieux conseils et avis éclairés, tout au long de ce travail réalisé sous votre direction.

A Monsieur le Professeur Michel GALINIER,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Cardiologie

Vous avez accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Michel SENARD,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pharmacologie

Vous avez accepté de participer à mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur David GASQ,

Praticien Hospitalier
Médecine Physique et de réadaptation

Je ne sais comment vous exprimer ma gratitude d'avoir accepté de participer à ce jury dans un délai si contraint. Vous m'avez déjà témoigné lors de la rédaction du mémoire vos encouragements et apporter vos connaissances et votre rigueur scientifique, je vous en suis infiniment reconnaissante.

A Madame le Docteur Lisa RICHARD,

Docteur en cardiologie

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse, et pour votre implication scientifique dans ce travail de recherche.

Je remercie aussi

Monsieur le Professeur Philippe MARQUE, pour votre accompagnement et la richesse de votre enseignement.

Monsieur Florent Besnier sans qui rien n'aurait été possible. Je te remercie pour ta disponibilité et ta bienveillance.

Monsieur le Docteur Florent SEGURO pour ce regard de spécialiste et son aide dans la lecture des Holters ECG.

Madame le Docteur Maire BELLE pour ses remarques pleines de bon sens et son soutien moral.

Monsieur le Docteur Anthony GELIS, pour son aide précieuse pour ma recherche bibliographique et pour sa vision si riche de la situation de handicap qui m'a appris à voir autrement.

Mon conjoint Christophe LAMELOISE qui m'a soutenue lors de ma traversée du monde informatique et qui a supporté au quotidien mes quelques accès d'humeur maussade.

A ma FAMILLE qui est pour moi le pilier fondateur de ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue et encouragée lors des périodes de doutes, d'avoir cru en moi depuis toujours et pour votre patience sans limites. Merci à ma mère première re re re relectrice de ma thèse. Alors ça y est, enfin, on y est, ouf ! Maintenant il ne reste plus qu'à partager les innombrables très bons moments à venir.

A ces compagnons de route avec qui j'ai partagé mes études, plus particulièrement Elodie LEON collègue et amie, pour toutes ces soirées de révisions pendant notre externat et ces moments inoubliables.

Mes remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à l'ensemble de l'équipe médicale du service de médecine physique et de réadaptations de Ranguel, du centre de rééducation cardiaque de St Orens, et à tous les patients pour leur participation au projet.

Et... à tous ceux que je n'ai pas nommés, mais auxquels je pense.

Encore un grand merci à tous pour m'avoir amenée à ce jour mémorable.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

TABLE DES MATIERES

Abréviations	17
Introduction	19
Partie 1 : Etat des lieux	21
Chapitre 1: L'insuffisance cardiaque chronique	21
1. Epidémiologie	21
2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	24
3. Intolérance à l'exercice	34
4. Traitements	45
Chapitre 2: Le système nerveux autonome (SNA) chez l'insuffisant cardiaque	57
1. Physiologie du contrôle autonome cardiaque	57
2. Méthodes d'évaluation du SNA :	70
3. Synthèse	86
Chapitre 3: Spécificités de l'entraînement aérobie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique	87
1. Histoire :	87
2. Protocole d'entraînement aérobie :	87
3. Les effets de l'entraînement	92
4. Synthèse bibliographique des études comparant l'effet d'un entraînement HIIT vs MICE	108
Partie 2 : Protocole HRV-FIT2	119
Chapitre 1: Objectif	119
1. Objectif principal	119
2. Objectifs secondaires	119
Chapitre 2: Méthode :	120
1. La population	120
3. Protocole de réentraînement et répartition en groupe	122
4. Description de l'étude	124
5. Critères d'évaluation	129

Chapitre 3: Résultats	135
1. Caractéristiques des patients :.....	135
2. Protocoles d'entraînements.....	137
3. Capacité d'exercice	137
4. Remodelage	139
5. Fonction endothéliale.....	141
6. Evaluation de l'effet de l'exercice sur la modulation du système nerveux autonome	142
Chapitre 4: Discussion.....	146
1. Effets de l'entraînement sur les capacités aérobies	146
2. Effet de l'entraînement sur le remodelage cardiaque	147
3. Endothélium, effet de l'entraînement sur la fonction endothéliale.....	148
4. Effet de l'entraînement sur le système nerveux autonome	148
Chapitre 5: Présentation des biais et limites de l'étude.....	151
Chapitre 6: Retombées/perspectives	155
CONCLUSION	157

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Présentation des principaux symptômes chez les IC d'après ¹³	35
Tableau 2: Classification fonctionnelle de Weber pour l'insuffisance cardiaque d'après (European Society of Cardiology 2001)	37
Tableau 3: Prescription des modalités d'entraînement des patients insuffisants cardiaques ⁸⁶ ;.....	54
Tableau 4: Facteur de mauvais pronostic VFC.....	70
Tableau 5: Définitions des mesures du domaine temporel retenues d'après ¹⁶⁴	78
Tableau 6: Intérêts des variables issues du domaine temporel	78
Tableau 7: Définitions de certaines mesures du domaine spectral sur 5 min retenues ¹⁶⁴	82
Tableau 8: Définitions de certaines mesures du domaine spectral sur 24h ¹⁶⁴	83
Tableau 9: Protocole d'entraînement groupe HIIT et groupe MICE	109
Tableau 10: Données retenues et valeurs pathologiques	130
Tableau 11: Données retenues pour l'interprétation	133
Tableau 12: Caractéristique des patients à l'inclusion dans l'étude.....	136
Tableau 13: Détail du nombre de sessions et de la durée réelle du protocole.....	137
Tableau 14: Test d'effort cardio-respiratoire	138
Tableau 15: Résultats des analyses ETT.....	139
Tableau 16: Evolution du NT Pro BNP après les protocoles d'entraînement	140
Tableau 17: Résultats de l' Endopath	141
Tableau 18: Résultats analyse Holter ECG 24h 1/2	143
Tableau 19: Résultats analyse Holter ECG 24h 2/2	144
Tableau 20: Evolution des neurohormones	145

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Mécanismes principaux de compensation au début de l'insuffisance cardiaque d'après ³⁷ ...	27
Figure 2: Mécanismes physiopathologiques à la base de l'insuffisance cardiaque (Conraads et al. 2013).....	28
Figure 3: Mécanismes physiopathologiques du remodelage cardiaque d'après ⁴¹	31
Figure 4: Synthèse de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque ³⁷	34
Figure 5: Origine de symptômes dans l'insuffisance cardiaque ⁴⁹	35
Figure 6: Equation de Fick schématisée : Déterminants de la VO ₂ max	36
Figure 7: Taux pronostique de survie à 12 mois en fonction du pic de VO ₂ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹) d'après ⁵⁰ ..	38
Figure 8: Mécanismes proposés dans la réduction de l'efficacité respiratoire chez les patients IC ⁶¹ ..	40
Figure 9: Algorithme thérapeutique pour un patient présentant une insuffisance cardiaque symptomatique avec une fraction d'éjection réduite ¹³	46
Figure 10: Bénéfices attendus de la rééducation cardiaque ⁸⁴	48
Figure 11: Synthèse sur l'évaluation et la prise en charge en réadaptation cardiaque d'une insuffisance cardiaque ⁹¹	51
Figure 12: Anatomie et distribution du système nerveux autonome cardiaque ¹⁰⁴	57
Figure 13: Le baroréflexe artériel	60
Figure 14: Le réflexe cardio-pulmonaire d'après ^{111,112}	60
Figure 15: Réflexe d'étirement pulmonaire d'après ¹¹³	60
Figure 16: Chémoréflexe artériel d'après ¹¹⁴	61
Figure 17: Mécanoréflexe	61
Figure 18: L'ergoréflexe d'après ¹¹⁵	61
Figure 19: Représentation schématisée de la régulation neuro-hormonale du SNS ¹¹⁷	62
Figure 20: Mécanismes hyperactivité du SNS chez l'IC ¹²⁷	64
Figure 21: Triangle de l'arythmie, selon Coumel ¹³²	65
Figure 22: Effets pro-arythmique du SNA ¹⁴²	67
Figure 23: Effets du dérèglement du SNA.....	68
Figure 24: Méthode d'évaluation du SNA ¹²⁷	71
Figure 25: Méthode pour évaluer le SNA dans le système cardio-vasculaire ¹⁵⁷	72
Figure 26: Méthode de mesure de l'activité neurohumorale du SNS d'après ¹⁶⁰	73
Figure 27: Variabilité de la fréquence cardiaque	76
Figure 28: Le "Cardiotachogramme"	77
Figure 29: Représentation de l'intervalle RR (cas d'un IC) sous forme d'Histogramme (Logiciel Synescope).....	78
Figure 30: Fluctuation de la FC.....	80
Figure 31: Les trois principales composantes spectrales : HF (hautes fréquences) LF (basses fréquences), VLF (très basses fréquences).....	80
Figure 32 : Exemple d'analyse de Fourier.	81

Figure 33: Guide théorique proposé par Piepoli pour adapter le type d'entraînement en fonction des conditions cliniques et des besoins individuels de chaque patient ⁸⁶	88
Figure 34: Adaptation du protocole d'entraînement aérobic chez les patients présentant une pathologie cardio-vasculaire ¹⁹⁴	91
Figure 35: Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure ⁷⁰	95
Figure 36: L'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA) avant et après exercice	96
Figure 37: Effet de l'entraînement aérobic sur la récupération de la fréquence cardiaque après l'effort maximal chez les patients avant et après leur prise en charge ⁸	96
Figure 38: Evolution dans le domaine fréquentiel sur 24h ²¹⁸	98
Figure 39: Mécanismes induits par l'entraînement à l'exercice sur l'excitation sympathique dans l'insuffisance cardiaque ²²⁸	100
Figure 40: Effet de l'exercice physique sur le muscle squelettique ²²¹	104
Figure 41: Effet de l'intensité de l'exercice sur l'amélioration de la VO ₂ max et sur la fonction et la structure des myocytes ²⁶³	105
Figure 42: changement du seuil ventilatoire anaérobic après entraînement ²⁶⁴	105
Figure 43: Programme HIIT.....	123
Figure 44: Programme MICE.....	123
Figure 45: Flow chart	125
Figure 46: Facteurs de risque des patients MICE et HIIT.	136
Figure 47: Evolution du dosage NT ProBNP	140
Figure 48: Delta lnRHI vs lnRHI entrée.....	142
Figure 49: Evolution en pourcentage dans le domaine fréquentiel dans les deux groupes.....	143
Figure 50: ESV(PVC) total sur le Holter ECG de 24h entre l'entrée et la sortie selon le groupe	144
Figure 51: Evolution de la fréquence cardiaque de récupération à 1, 2 et 3 minutes après effort.....	145
Figure 52: Répartition des patients par âge en année.....	152

Abréviations

AD	Adrenaline
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial Natriuretic peptide
ATP	Adénosine triphosphate
BNP	Brain natriurétique Peptide
BRS	Sensibilité du baroreflexe
CIF	Classification internationale du Handicap
CT	Entraînement en endurance continu
DPS	Densité de puissance spectrale
ESC	European Society of Cardiology
FC	Fréquence cardiaque
FCR	Fréquence cardiaque de récupération
FMD	Dilatation médiée par le flux
FeVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HAS	Haute autorité de santé
HF	Hautes fréquences
HIIT	Entraînement aérobie par intervalle à haute intensité
IC	Insuffisance cardiaque
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
BF	Basses fréquences
MICE	Entraînement aérobie continu d'intensité modérée
MSNA	Microneurographie
NAD	Noradrénaline
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation Mondiale de la santé
PMA	Puissance maximale aérobie
PST	Densité de puissance spectrale totale
PWA	Onde de pouls artériel

RCV	Rééducation cardio-vasculaire
RST	Entraînement en résistance
RT	Entraînement respiratoire
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNS	Système nerveux orthosympathique
SNP	Système nerveux parasympathique
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
SSR	Soin de suite et de réadaptation
TM6	Test de marche des 6 minutes
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque
VES	Volume d'éjection systolique
VFC	Variabilité de fréquence cardiaque
VG	Ventricule gauche
VLf	Très basses fréquences
VO ₂ max	Pic de consommation d'oxygène

Introduction

L'insuffisance cardiaque est une pathologie « systémique » fréquente aux multiples complications, qu'elles soient organiques ou psychosociales, qui touche plus de 500 000 personnes en France ¹. Malgré les progrès des thérapeutiques, le pronostic à long terme de ces patients reste sévère. Certaines études rapportent une survie à 3 ans de 25% ² et la moitié des décès sont imputables à des troubles du rythme ventriculaire ³.

Dans cette pathologie, le dérèglement du système nerveux autonome (SNA) apparaît comme un élément pivot dans la survenue d'un certain nombre d'arythmies, diminuant les variations spontanées de la fréquence cardiaque (VFC) ou variabilité sinusale. Sa mesure par le Holter ECG permet une évaluation du fonctionnement du SNA de façon simple et non invasive et certains de ces paramètres sont devenus des facteurs pronostiques du risque de décès ou d'arythmies ⁴⁻⁶.

La rééducation cardio-vasculaire (RCV) a une place importante dans la prise en charge globale de cette pathologie complexe, en prenant acte de toutes les facettes. Elle combine notamment la mise en place d'une activité physique régulière, la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires, l'adaptation des thérapeutiques médicamenteuses, l'éducation thérapeutique du patient et son suivi sur le versant psychosocial.

Dans ce cadre, l'exercice physique a un impact favorable sur les symptômes des patients, sur leur tolérance à l'effort, leur qualité de vie et sur le taux de réhospitalisation ⁷. Les interventions visant à accroître la VFC, tel que l'exercice physique régulier, ont fait l'objet de l'intérêt d'un nombre croissant d'études ⁸⁻¹².

L'entraînement aérobie est fortement recommandé avec un haut niveau de preuve par les sociétés savantes. ¹³⁻¹⁶ ;

En alternative à l'entraînement continu, un entraînement par intervalle à haute intensité (HIIT) a émergé. Malgré l'absence de consensus sur le protocole optimal, cet entraînement HIIT pourrait être plus performant pour accroître les capacités physiques, le remodelage cardiaque, la qualité de vie ¹⁷. Cependant, la littérature est pauvre en ce qui concerne son effet sur l'équilibre neuro-végétatif.

Notre travail fait suite à celui de Guiraud et al. ¹², qui avaient pu montrer qu'une seule session d'un protocole HIIT majorait le tonus vagal et donc la variabilité sinusale de manière plus importante qu'un protocole continu. Dans cette nouvelle étude, nous reprenons les mêmes protocoles d'entraînements et évaluons leurs effets sur les paramètres explicatifs de mort subite (activité du SNA, arythmies, extrasystoles, remodelage cardiaque) après une période de trois semaines d'entraînement.

Si nous mettons en évidence un bénéfice du protocole d'entraînement HIIT à forte intensité en comparaison à un entraînement continu, le protocole d'entraînement HIIT pourrait être proposé dans les centres de rééducation cardiaque.

Après une première partie où nous aborderons notamment la question de la place de l'entraînement physique dans l'insuffisance cardiaque et son influence sur le système nerveux autonome, nous présenterons l'étude HRV-FIT2 qui est l'objet de ce travail.

Partie 1 : Etat des lieux

Chapitre 1: L'insuffisance cardiaque chronique

1. Epidémiologie

Malgré des progrès remarquables dans les thérapies médicales et chirurgicales pour les maladies cardio-vasculaires, l'insuffisance cardiaque (IC) congestive reste un problème majeur de santé publique en termes de mortalité, de morbidité, avec un impact économique considérable sur le système de santé. Bien que l'incidence de la maladie cardio-vasculaire ait diminué au cours de la dernière décennie, la prévalence de l'insuffisance cardiaque continue de croître.

1.1 L'incidence de l'insuffisance cardiaque

L'incidence de l'insuffisance cardiaque, qui est de 14,4/1000 personnes années, augmente avec l'âge et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes ¹⁸. Elle tend cependant à décroître depuis une dizaine d'années ¹⁹.

L'insuffisance cardiaque toucherait en France, plus de 500 000 de patients. En 2009, 130 333 patients ont été hospitalisés avec un premier diagnostic d'IC ²⁰.

1.2 Prévalence de l'insuffisance cardiaque

Selon la société européenne de cardiologie, la prévalence de l'IC est estimée à 1 à 2% dans la population générale dans les pays développés et à plus de 10% chez les personnes âgées de 70 ans et plus ²¹.

En France, en 2002, la prévalence est estimée à 11,9 %, chez des patients de 60 ans. Elle augmente avec l'âge, pour atteindre 23% chez les plus de 80 ans ²².

1.3 La morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque

Malgré une tendance à la décroissance du taux de nouveaux cas des patients IC, le taux de mortalité est stable de manière générale ¹⁹. En France cependant, sur la période 2000-2010, le taux de mortalité a diminué de 3,5% ²³.

Le pronostique de l'IC reste sévère. En 2010, on comptait en France 72 809 décès par insuffisance cardiaque ²³. Le taux de réhospitalisation est de 35% à 6 mois ²⁴ et le taux de survie à 5ans est estimé à seulement 30% ²⁵.

1.4 Conséquences économiques

L'insuffisance cardiaque représente un véritable problème de santé publique qui va continuer à croître du fait du vieillissement de la population. Les dépenses engagées sont estimées à près de 108 milliards de dollars en 2012 dans le monde ²⁶ et de 1,9 milliard d'euros en France, soit 1,3% du total des dépenses de santé du régime général ²⁷.

1.5 Conséquences psychosociales

L'insuffisance cardiaque peut affecter gravement la qualité de vie des personnes, en réduisant leur indépendance et leur aptitude à mener certaines activités de la vie quotidienne.

Wong et al. rapportaient qu'une grande proportion des patients était en situation de fragilité, 36% n'avaient pas terminé leurs études secondaires, 23% avaient un niveau socioéconomique précaire et 26% vivaient seuls. Ces critères pouvaient majorer le risque de non-adhésion à la prise en charge. ²⁸.

Les limitations d'ordre « physique » (essoufflement ou fatigue), l'adaptation à un nouveau mode de vie (notamment les régimes diététiques), et les effets secondaires des traitements médicamenteux (diurétiques) ainsi que la peur de la récurrence, sont autant de facteurs pouvant affecter leur participation aux événements sociaux. Les patients étaient souvent sujets à des

sentiments de culpabilité, à une anxiété vis-à-vis de leur entourage, peuvent s'y associer des sentiments de frustration, d'incertitude, de peur, de solitude et d'inutilité ²⁹.

La dépression affecterait de 35,3% à 48% des patients insuffisants cardiaques ²⁸ et serait sévère dans 14% des cas ³⁰

Par ailleurs, 25% des patients qui travaillaient avant leur première hospitalisation pour IC n'ont pas repris leur activité professionnelle un an après ³¹. Cette difficulté de maintien dans l'emploi engendre des coûts pour la société. Pour l'illustrer, en Suède, d'après le Registre des congés maladie de l'Agence suédoise d'assurance sociale, 62,2% de patients IC percevaient une pension de compensation/invalidité, et bénéficiaient en moyenne de 420 jours d'arrêt maladie ³².

L'IC est une pathologie fréquente et sévère. Au-delà de l'impact cardiologique, elle a une influence sur la qualité de vie, la participation sociale et professionnelle et l'autonomie. Cela justifie une prise en charge globale des patients.

2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

L'IC est définie par la société européenne de cardiologie comme un syndrome clinique complexe causé par une anomalie cardiaque structurelle, et/ou fonctionnelle, qui altère le remplissage ou l'éjection du ventricule au repos ou à l'effort. A ces critères cliniques s'associe l'évaluation de la dysfonction cardiaque systolique ou diastolique par échocardiographie. En cas de doute, une réponse favorable aux traitements à visée cardiaque est en faveur du diagnostic. ¹³

L'IC gauche peut être secondaire à une pathologie intrinsèque du muscle cardiaque ou à une surcharge mécanique du ventricule gauche. Dans une revue de la littérature, Teerlink et al., rapportent que 50% des IC étaient dues à des cardiopathies ischémiques, 20% à des causes idiopathiques et 4% à des causes valvulaires ou hypertensives ³³.

L'IC peut être considérée comme une pathologie évolutive dont l'origine correspond à un « évènement initiateur » lésant le muscle cardiaque, ou gênant son bon fonctionnement.

L'IC est responsable de modifications hémodynamiques, neuro-hormonales et structurales qui se manifestent tant au niveau cardiaque que périphérique en faisant de l'IC une pathologie « systémique » plutôt que cardiaque. Le pronostic des patients est essentiellement influencé par la fonction ventriculaire gauche, le niveau de tolérance à l'effort et les troubles du rythme.

2.1 Mécanismes compensatoires immédiats

Les premières manifestations sont infra cliniques. Divers mécanismes compensateurs vont être mis en jeu pour assurer l'homéostasie par la préservation du débit cardiaque, de la pression artérielle et de la perfusion des organes.

2.1.1 Au niveau du muscle cardiaque

Le cœur ajuste entre chaque battement le volume d'éjection systolique (VES) en fonction des variations du remplissage cardiaque : ce phénomène a été décrit par la loi de Franck Starling. Ainsi, une diminution du débit systolique va entraîner une augmentation du volume télédiastolique qui, par un étirement plus important des fibres musculaires, conduit à une majoration du VES et va ainsi permettre une meilleure vidange du ventricule dilaté et le maintien théorique du débit cardiaque. Ce mécanisme physiologique est mis en place immédiatement après la dysfonction systolique et explique la dilatation ventriculaire gauche rapidement observée dans l'insuffisance cardiaque.

2.1.2 Mécanismes neuro-hormonaux

En cas d'IC, le débit cardiaque est diminué. Pour permettre le maintien de la perfusion tissulaire périphérique, les mécanismes compensatoires neuro-hormonaux se mettent en place. Ils se traduisent par une vasoconstriction périphérique, une tachycardie et une rétention hydrosodée.

2.1.2.1 La stimulation adrénergique

La stimulation adrénergique associe une action chronotrope et inotrope positive au niveau cardiaque et une action vasculaire responsable d'une « centralisation de la circulation » pour pallier à la défaillance cardiaque. La veino-constriction systémique joue un rôle important dans la redistribution du volume sanguin circulant et participe, par l'augmentation du retour veineux et du volume d'éjection télédiastolique, à l'augmentation du débit cardiaque. De plus, la vasoconstriction artériolaire au niveau cutané et splanchnique permet de modifier les circulations régionales au profit des circulations cérébrales et coronaires.

2.1.2.2 Système rénine angiotensine aldostérone

L'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et l'hyperactivité sympathique sont précoces et agissent de concert dans l'aggravation de l'IC.

L'angiotensine II, de par ses effets systémiques, est responsable d'une vasoconstriction des artéioles des muscles squelettiques et des artères rénales, cette dernière provoquant une rétention hydrosodée ³⁴. Elle entretient l'activité du système nerveux sympathique (SNS) et contribue à la libération d'hormones telles que, la noradrénaline, l'endothéline et la vasopressine qui ont également une action vasoconstrictrice et qui majorent la rétention hydrique.

Au niveau cardiaque, l'angiotensine II induit un remodelage cardiaque avec une hypertrophie des myocytes et une augmentation de la fibrose ³⁵.

2.1.2.3 Peptides natriurétiques

A côté de la réponse vasoconstrictrice et de la rétention hydrosodée, il existe des systèmes compensateurs. Ainsi, la distension des oreillettes et des ventricules, déclenche la sécrétion de

l'ANP (Atrial Natriurétique Peptide) et de BNP (Brain Natriuretic Peptide) avec comme corollaire une action vasodilatatrice et diurétique. L'élévation de la concentration dans le sang des peptides natriurétiques fait d'ailleurs partie des éléments du diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque ³⁶.

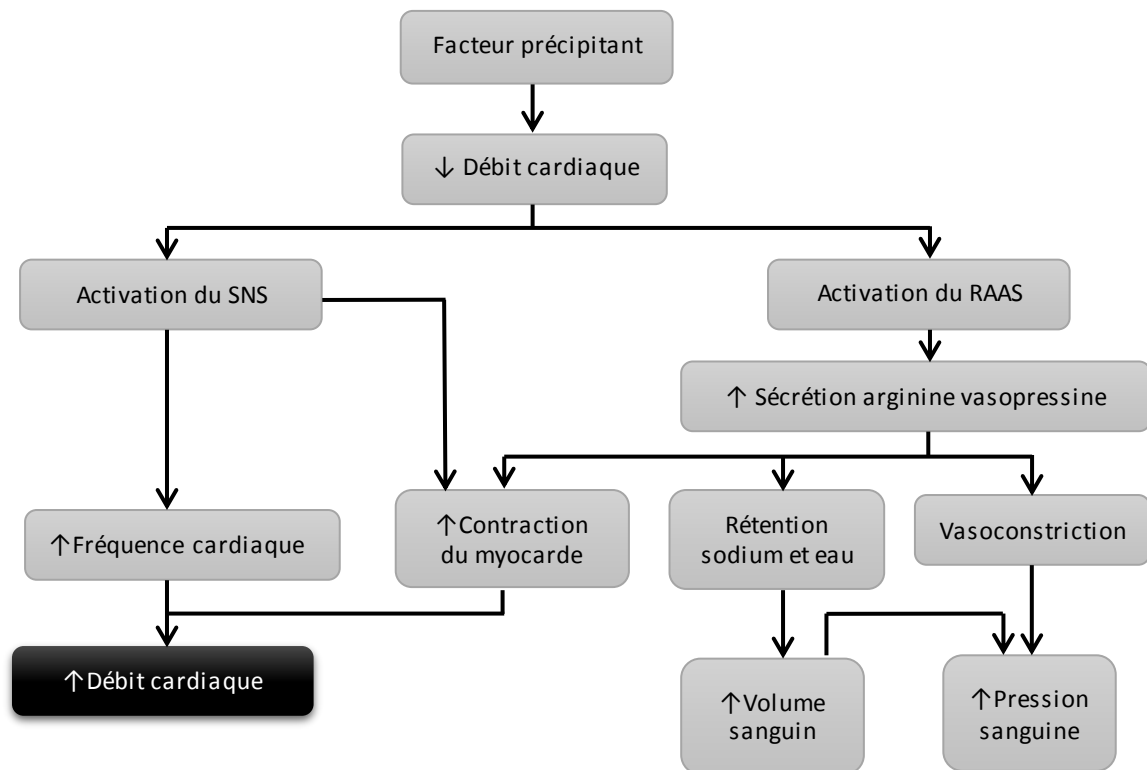


Figure 1: Mécanismes principaux de compensation au début de l'insuffisance cardiaque d'après ³⁷

2.2 Détérioration du système cardio-vasculaire : le cercle vicieux des mécanismes compensatoires

Au cours de l'évolution des IC, toute une série des mécanismes compensateurs cardiaques et périphériques vont être dépassés et être responsables de la quasi-totalité de l'expression clinique de la pathologie avec **notamment l'intolérance à l'exercice physique** (Figure 2). Le passage à l'IC symptomatique s'accompagne d'une activation des systèmes neuro hormonaux et cytokine, ainsi que d'une série de changements adaptatifs au niveau du myocarde, désigné par le terme de « remodelage cardiaque ».

L'activation neuro hormonale chronique contribue à la détérioration progressive de la fonction cardiaque, provoquant l'apoptose, la dysfonction endothéliale, la diminution de la capacité vasodilatatrice, une redistribution anormale du volume sanguin et une rétention hydrosodée (Figure 2).

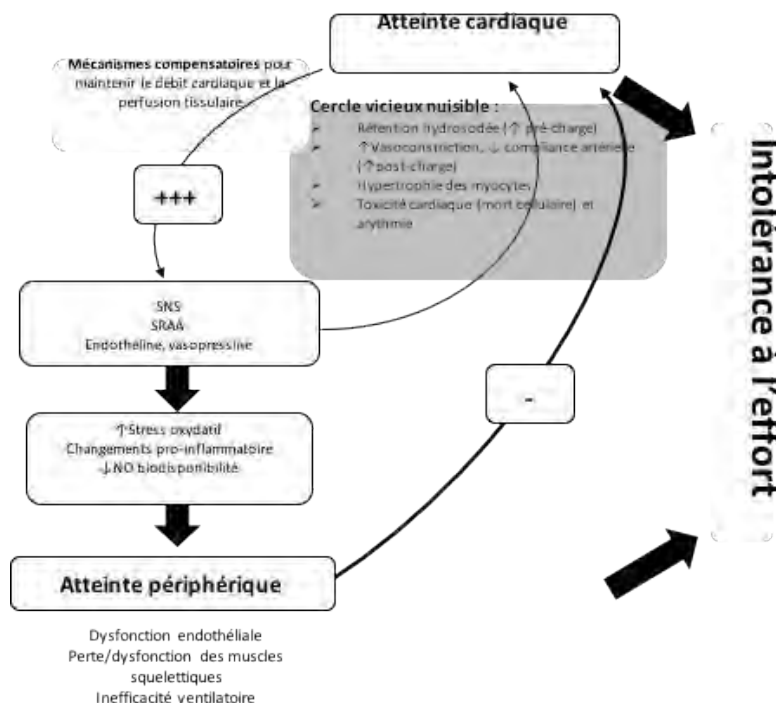


Figure 2: Mécanismes physiopathologiques à la base de l'insuffisance cardiaque (Conraads et al. 2013)

2.2.1 La stimulation neuro-adrénergique

La stimulation adrénérquique, qui participe initialement au maintien de la fonction cardiaque, a comme effets délétères une diminution de la perfusion musculaire et cutanée expliquant notamment les symptômes fréquents de fatigue musculaire et de froideur des extrémités. Enfin, la vasoconstriction rénale et la sécrétion accrue de rénine responsable d'une rétention inappropriée hydrosodée majorent en bout de course le travail cardiaque.

Cette stimulation perturbe la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique en systole et sa recapture en diastole dans les cardiomyocytes. Sur le plan rythmique, elle favorise l'apparition de foyers ectopiques ventriculaires avec un risque de tachycardie maligne. Enfin, on note également la majoration du taux de cytokines inflammatoires ce qui augmente le stress oxydatif.

2.2.2 L'activation du SRAA

De manière concomitante, **l'activation du SRAA** amplifie la vasoconstriction initiée par la noradrénaline en majorant la post-charge et en diminuant le débit cardiaque. **L'aldostérone** contribue au remodelage cardiaque et à la rétention hydrosodée. Au niveau histologique, **l'angiotensine II** est un facteur de croissance pour les fibroblastes, ce qui induit une fibrose myocardique. L'augmentation des cytokines pro- inflammatoires aggrave l'apoptose des cardiomyocytes.

2.2.3 Autres systèmes vasoconstricteurs

Au cours de l'évolution de la pathologie, **la vasopressine** est sécrétée en réponse à la stimulation des barorécepteurs du fait de la diminution de la tension artérielle, ou par l'activation des récepteurs osmotiques détectant la variation de la natrémie. Elle entraîne une vasoconstriction, une rétention hydrique et accroît la réactivité du SNS. La vasopressine a montré un effet sur le remodelage du myocarde, via des récepteurs spécifiques, en stimulant l'hypertrophie des myocytes ³⁸. De même, **l'endothéline**, sécrétée par les cellules endothéliales, augmente également la vasoconstriction et l'hypertrophie des myocytes ³⁶.

2.2.4 Le remodelage cardiaque

L'augmentation de la tension pariétale sur les parois cardiaques due à la surcharge hémodynamique et à l'activation neuro-hormonale a pour conséquence un remodelage cardiaque. La stimulation du SNS induit une hypertrophie des myocytes, une augmentation de la masse myocardique et une dilatation ventriculaire, prédisposant aux troubles du rythme, et concourant à l'aggravation de la fonction systolique ^{39,40}.

Les myocytes sont la clé de voûte de ce processus. Au cours de l'évolution, leurs propriétés de contraction et de relaxation s'altèrent de façon irréversible. Ces altérations affectent de façon péjorative le pronostic en majorant le trouble hémodynamique et le risque d'arythmie.

Les autres composantes impliquées dans le remodelage comprennent les **modifications de la matrice extra cellulaire**, les fibroblastes et le collagène. Il se crée un processus de fibrose diffuse conduisant à l'altération du lusitropisme et à un trouble conducteur responsable d'un asynchronisme de la fonction contractile. Enfin, ce remodelage majore la consommation en oxygène myocardique et réduit la perfusion sous endocardique.

Les mécanismes du remodelage cardiaque sont synthétisés sur la Figure 3

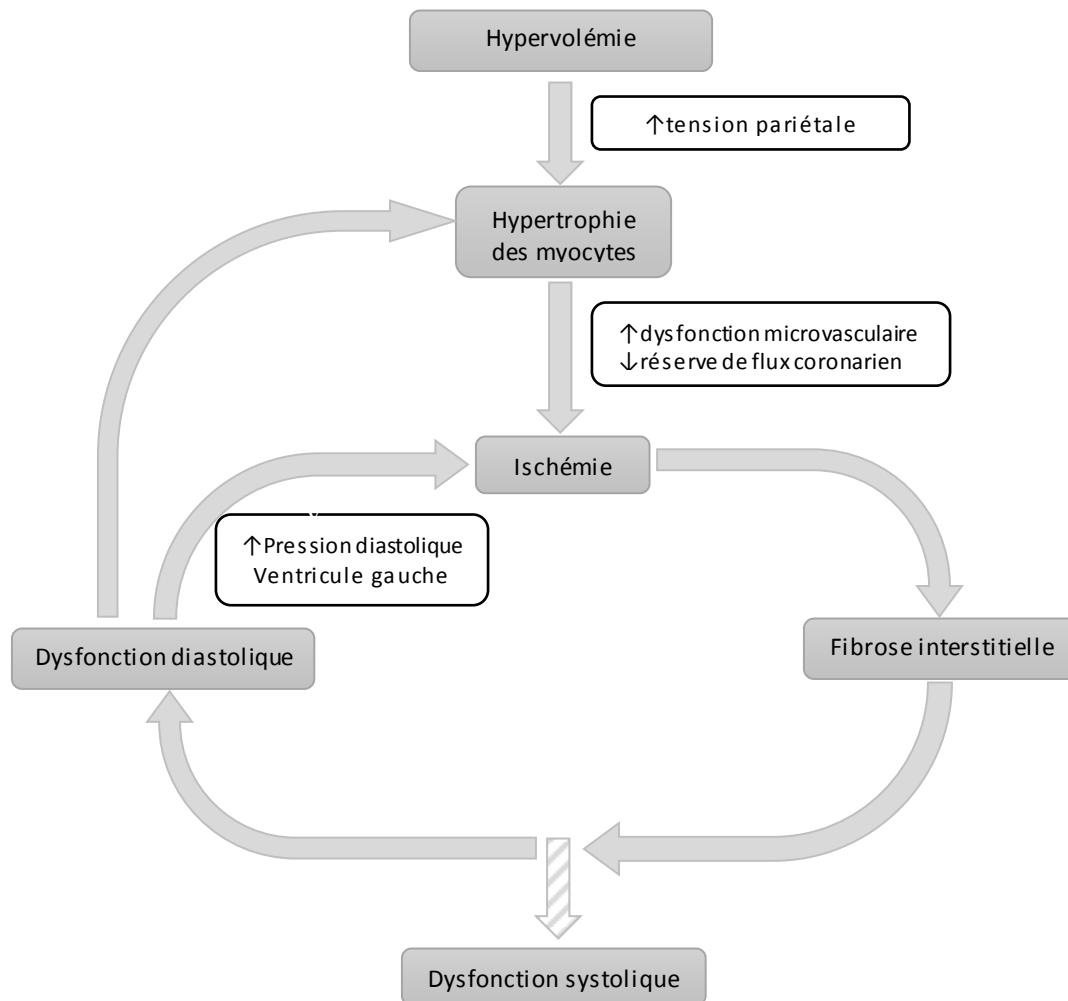


Figure 3: Mécanismes physiopathologiques du remodelage cardiaque d'après ⁴¹

2.2.5 Anomalies vasculaires périphériques : La dysfonction endothéliale

2.2.5.1 Physiopathologie

Sur le plan physiologique, la vasodilatation dépendante de l'endothélium résulte du « Shear stress » qui désigne la force exercée localement sur la paroi artérielle par les forces de cisaillement du sang en mouvement. Son augmentation stimule la production endothéliale de monoxyde d'azote et de prostacycline entraînant une augmentation du diamètre du vaisseau.

L'atténuation des réponses vasodilatatrices pendant l'exercice dans l'IC, est médiée par l'endothélium. Ceci a été démontré, de façon expérimentale, par une augmentation plus faible du flux sanguin au niveau de l'artériel, après administration d'acétylcholine (vasodilatateur endothélium-dépendant) chez les sujets IC comparés aux sujets non touchés par la pathologie ⁴². La dysfonction endothéliale est présente et presque maximale à la phase précoce de la maladie ⁴³, et est un prédicteur indépendant de mortalité d'origine cardiaque et d'hospitalisation chez les patients atteints d'IC ⁴⁴.

2.2.5.2 Moyens de mesure

La dysfonction endothéliale est un trouble systémique diffus touchant l'ensemble de l'arbre vasculaire chez les patients IC. Son évaluation peut ainsi se faire de façon aisée à partir des artères périphériques, par échographie ou par pléthysmographie.

Mesure de la FMD (dilatation médiée par le flux) par échographie :

L'échographie permet une mesure non invasive de la vasodilatation médiée par le flux (FMD), permettant d'objectiver la dysfonction endothéliale. Pour ce faire, elle mesure la vasodilatation dépendante de l'endothélium en comparant le diamètre de l'artère avant et après 45 à 60 secondes d'hyperhémie réactive, provoquée de façon expérimentale par la pose et la déflation d'un brassard à tension. La mesure est exprimée en pourcentage de dilatation à médiation par flux (% FMD).

La pléthysmographie artérielle périphérique (EndoPAT)

L'EndoPAT est une technique de pléthysmographie non invasive, mesurant l'amplitude de l'onde de pulsation artérielle (PWA) au niveau de l'index avant et pendant l'hyperhémie réactive. L'index controlatéral sert de contrôle afin de soustraire le tonus vasomoteur de base

résultant des effets systémiques qui est, lui, indépendant de l'endothélium. Cette technique renseigne sur la qualité de la fonction endothéliale au niveau de la microcirculation.

Un indice faible RH-PAT (rapport entre la moyenne de l'amplitude de pouls calculée entre 90 et 120 secondes après relâchement de l'occlusion et la moyenne de l'amplitude de pouls des 210 secondes qui précèdent l'occlusion) est associé à une plus forte incidence de mortalité d'origine cardiaque, d'infarctus du myocarde, de geste de revascularisation, ou d'hospitalisation ⁴⁵. C'est un test fiable et reproductible, pour évaluer la fonction endothéliale ⁴⁶. Cependant, dans l'étude de Onkelinx et al, la variabilité intra-jour était plus faible pour les mesures de FMD que pour les mesures de PAT (10% et 18% respectivement, $p < 0,05$), alors qu'il n'y avait pas de différence de la variabilité inter jour entre les deux techniques. Les erreurs de mesures pour la FDM étaient inférieures à celles pour la PAT ⁴⁷.

2.3 Synthèse

L'insuffisance cardiaque est définie comme une anomalie cardiaque structurelle et fonctionnelle. Elle est secondaire à une anomalie intrinsèque du muscle cardiaque ou à une surcharge mécanique du VG. Au début de la pathologie, des mécanismes complexes (cardiaques et neuro-hormonaux) sont mis en jeu dans le but de maintenir le débit cardiaque et la perfusion des différents organes. Au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie, ces mécanismes sont dépassés et les symptômes dont souffrent les patients apparaissent. L'IC est définie comme une pathologie « systémique » rendant compte de la pluralité de ses effets délétères (Figure 4).

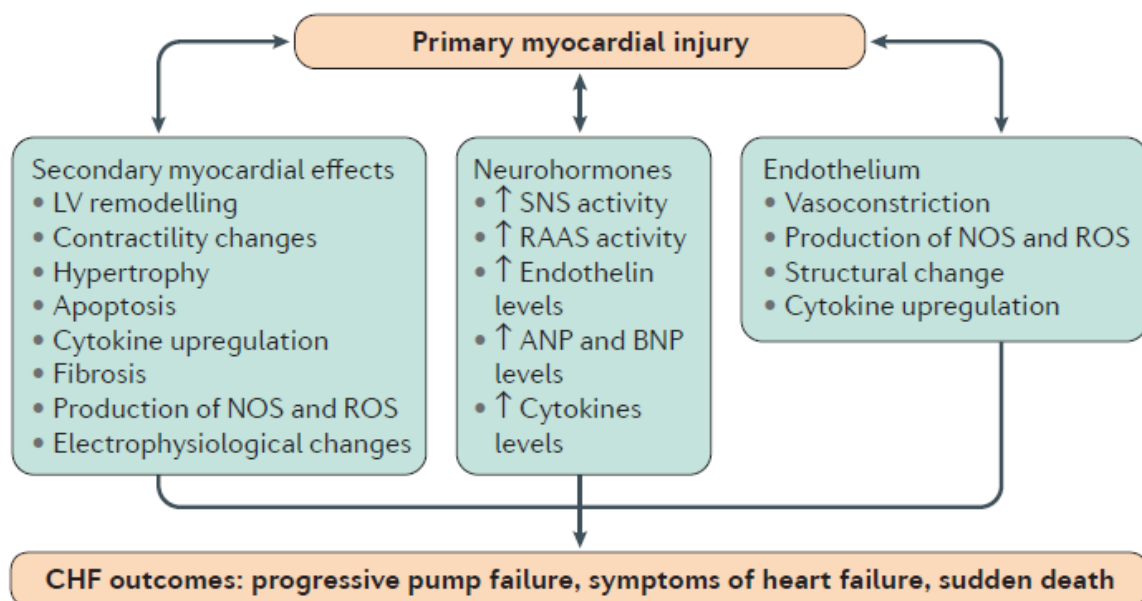


Figure 4: Synthèse de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque ³⁷

3. Intolérance à l'exercice

Les patients atteints d'IC souffrent généralement d'une variété de symptômes physiques avec entre autres l'intolérance à l'exercice, la dyspnée, l'asthénie, la perte d'appétit et les troubles cognitifs (Tableau 1), qui découlent d'une cascade de mécanismes en chaine (Figure 5). Environ 80% d'entre eux souffrent à la fois d'essoufflement et d'asthénie qui sont les symptômes physiques les moins bien tolérés ⁴⁸.

Tableau 1: Présentation des principaux symptômes chez les IC d'après ¹³

Symptômes	Signes
Typiques	Plus spécifiques
Dyspnée Orthopnée Tolérance à l'effort diminuée Fatigue, dyspnée, augmentation du temps de récupération après l'exercice Œdèmes des membres inférieurs	Reflux hépato jugulaire Déplacement latéral de l'apex Souffle cardiaque
Moins typiques	Moins spécifiques
Toux nocturne Sibilants Sensation de ballonnement Inappétence Confusion (particulièrement chez les personnes âgées) Dépression Palpitation Vertige Syncope	Prise pondérale > 2 kg/semaine Perte pondérale (en cas d'IC avancée) Cachexie Souffle cardiaque Œdèmes périphériques (cheville, scrotum) Crépitation pulmonaire Matité aux bases pulmonaires (épanchement) Tachycardie Pouls irrégulier Tachypnée Respiration de Cheyne-Stokes Hépatomégalie Ascites Froidure des extrémités Oligurie Pression pulsée basse

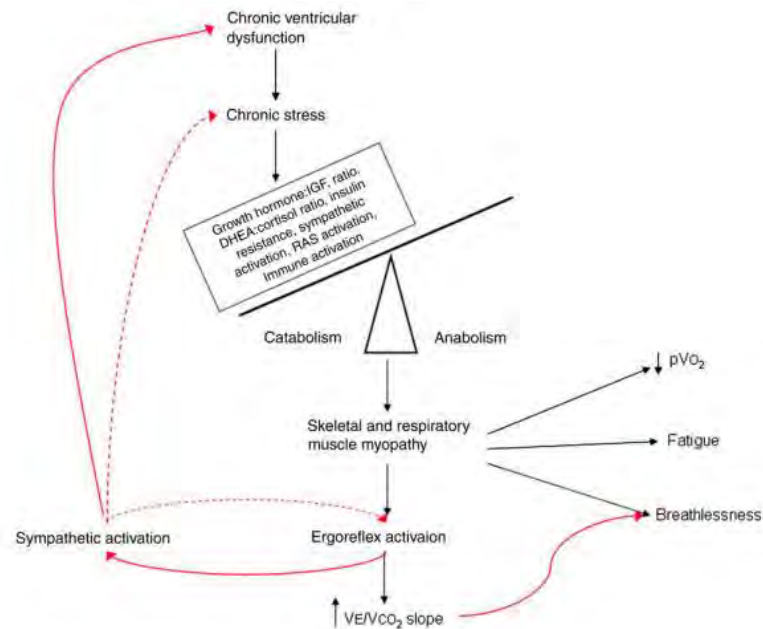


Figure 5: Origine de symptômes dans l'insuffisance cardiaque ⁴⁹

L'intolérance à l'effort, associant dyspnée et fatigabilité musculaire, est un symptôme phare dans l'insuffisance cardiaque. Elle altère la qualité de vie des patients et les contraints à réduire leurs activités. Celle-ci tant à aggraver le déconditionnement musculaire et les anomalies ventilatoires. S'instaure alors un cercle vicieux venant assombrir le pronostique.

La capacité physique peut généralement être estimée par la mesure du pic de VO_2 au cours d'une épreuve d'effort cardio-pulmonaire. La VO_2 ne permet pas de distinguer précisément la composante centrale (cardio-pulmonaire) de la composante périphérique (transport de l'oxygène, sa distribution dans les muscles périphériques et son utilisation).

Elle est obtenue par l'équation de Fick (Figure 6).

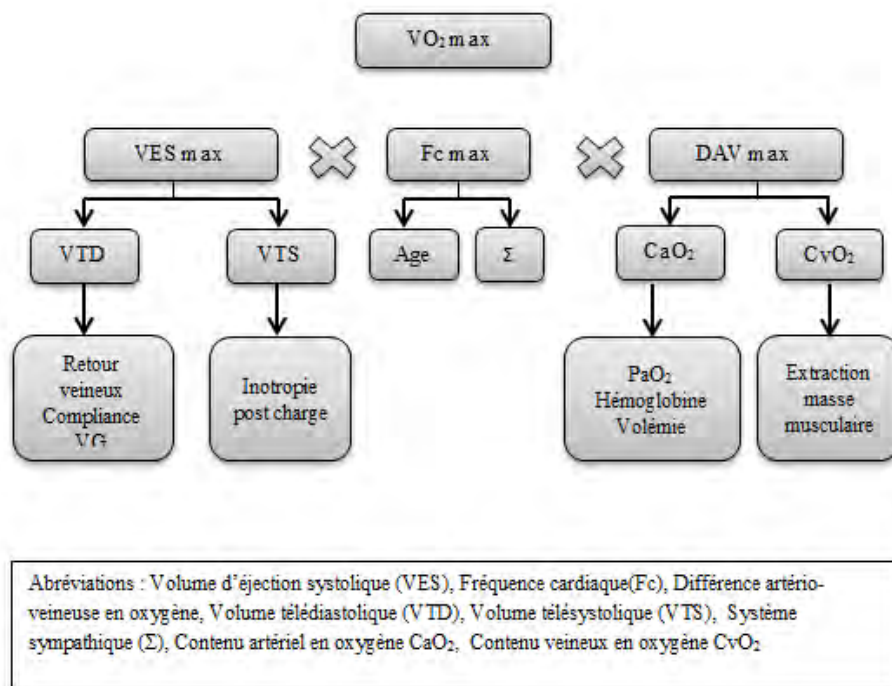


Figure 6: Equation de Fick schématisée : Déterminants de la VO_2 max

La mesure de la VO₂ permet de quantifier la gravité de la limitation de l'aptitude physique grâce notamment à la classification de Weber en 4 stades complétant ainsi la classification de la dyspnée NYHA (Tableau 2).

Tableau 2: Classification fonctionnelle de Weber pour l'insuffisance cardiaque d'après (European Society of Cardiology 2001)

Weber Class	VO₂ max ml.kg⁻¹.min⁻¹	Seuil anaérobie mlO₂.kg⁻¹.min⁻¹	Gène fonctionnelle
A	>20	>14	Absente à légère
B	16-20	11-14	Légère à modérée
C	10-15	8-11	Modérée à sévère
D	<10	<8	Sévère

Mancini et al. ont montré que le pic de VO₂ était le meilleur prédicteur de survie (Figure 7). Ils ont conclu que les patients ayant une altération sévère de la fonction d'éjection ventriculaire gauche, avec une VO₂max supérieure à 14ml.kg⁻¹.min⁻¹, la transplantation cardiaque pouvait être différée ⁵⁰. Ce seuil est abaissé à 10ml.kg⁻¹.min⁻¹ chez les patients sous β-bloquants ⁵¹.

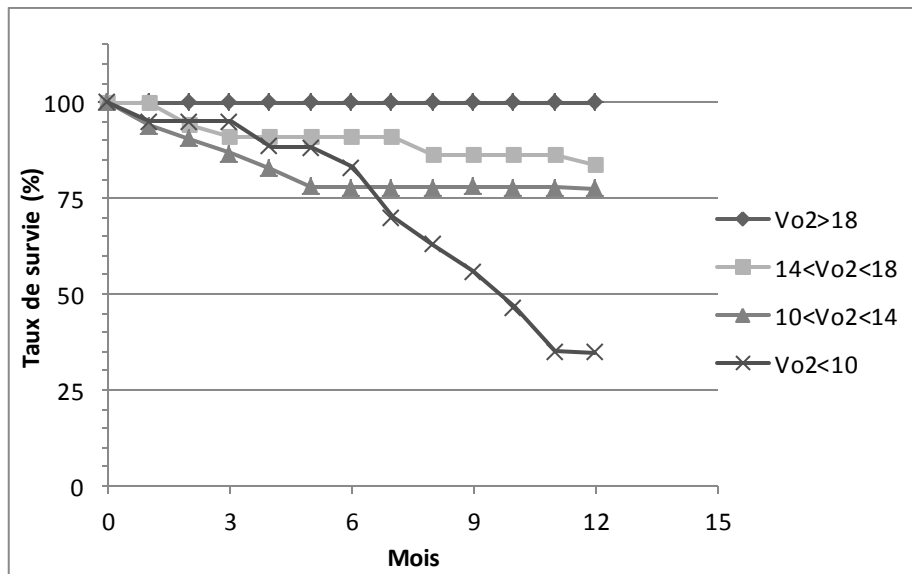


Figure 7: Taux pronostique de survie à 12 mois en fonction du pic de VO_2 ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$) d'après ⁵⁰

La pente d'augmentation de la ventilation (VE) sur le volume expiré de dioxyde de carbone (VCO_2) est un témoin de l'efficacité respiratoire au cours de l'effort, c'est-à-dire la capacité du patient à éliminer le CO_2 pour une ventilation donnée. En combinant ce paramètre (VE/VCO_2) avec le pic de VO_2 et les oscillations, Guazzi et al. ont développé un score pronostique pour améliorer la stratification du risque chez les patients insuffisants cardiaques (PROBE Score) ⁵².

3.1 Origine centrale de l'intolérance à l'effort

L'exercice aérobie est l'activité physique qui dépend de la consommation en oxygène par le muscle et celle mise en jeu lors de l'exercice prolongé. Elle diffère de l'exercice anaérobie qui dépend de la consommation d'ATP.

La capacité à réaliser un exercice aérobie dépend de la capacité du cœur à augmenter son débit, afin d'augmenter l'apport en oxygène et son transport, tout comme de la capacité des muscles squelettiques à l'utiliser. La capacité d'exercice dépend ainsi de l'absorption

maximale d'oxygène, du débit cardiaque, de la circulation périphérique, et de la différence artério-veineuse en oxygène.

L'augmentation du **débit cardiaque** chez les patients IC est possible grâce à l'accélération de la fréquence cardiaque. Néanmoins, la réserve chronotrope (capacité à augmenter sa fréquence cardiaque à l'effort) est moins importante du fait d'une fréquence cardiaque maximale plus faible, alors que celle au repos reste élevée et aura un impact sur l'activité physique aérobie chez le patient IC.

L'altération de la capacité aérobie chez l'individu IC semble aussi être liée à **la circulation sanguine inadéquate** vers le muscle squelettique lors de l'exercice. Alors que chez les sujets sains, jusqu'à 85% du débit cardiaque est redistribué aux muscles lors d'un exercice physique d'intensité maximale ⁵³, chez les patients IC, ce pourcentage est moindre ⁵⁴. Wilson et al. ont montré un lien entre les capacités aérobies les plus altérées et le déclin progressif du débit cardiaque et du flux sanguin dans les membres inférieurs ainsi qu'une production accrue de lactates sanguins ⁵⁵.

Le déséquilibre, entre le débit cardiaque et la demande métabolique des muscles squelettiques pendant l'exercice, conduit au développement d'une acidose lactique précoce pendant l'exercice expliquant une stimulation plus importante de la ventilation au début de l'exercice (dyspnée à l'effort). Cela se traduit par une augmentation de la pente VE/VCO₂ sur l'épreuve d'effort ⁵⁶. La sensibilité anormale des chémorécepteurs dans cette pathologie, semble jouer un rôle dans l'augmentation de la réponse ventilatoire ⁵⁷, de même que l'hyperactivité de l'ergoréflexe ⁵⁸.

La dyspnée d'effort ou la diminution des capacités respiratoires lors d'un effort peut être liée à :

- Une **augmentation de l'espace mort physiologique**, mesuré par la pente VE/VCO_2 ⁵⁹ secondaire à une sous perfusion de certaines zones pulmonaires, notamment apicales, qui restent bien ventilées mais ne participant plus aux échanges gazeux.
- Une **augmentation de l'espace mort anatomique** expliquée par une fréquence respiratoire plus élevée et donc un volume courant plus bas, pour une ventilation donnée.
- Une **fatigue du muscle diaphragmatique**⁶⁰.
- Une augmentation de la pression capillaire pulmonaire, gênant la capacité de diffusion pulmonaire à l'effort et une **diminution de la diffusion alvéolo capillaire**.

La pente VE/VCO_2 , témoin de l'efficacité respiratoire, est la résultante de mécanismes cardio-respiratoires, périphériques et du système nerveux autonome (Figure 8).

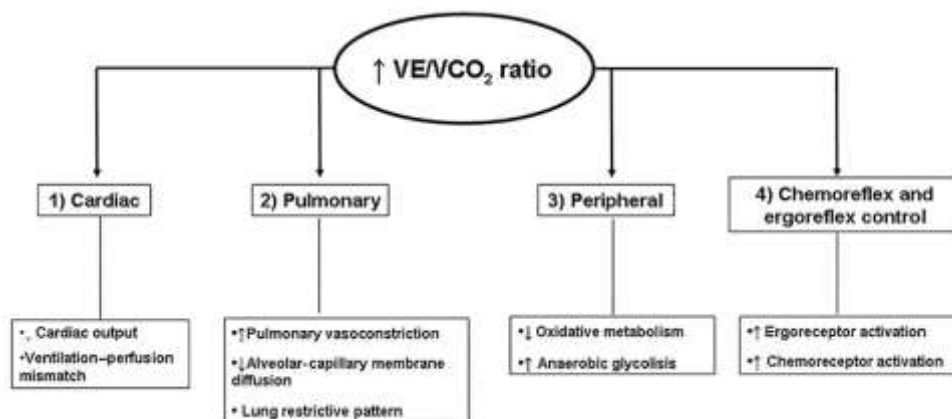


Figure 8: Mécanismes proposés dans la réduction de l'efficacité respiratoire chez les patients IC⁶¹.

De nombreuses études s'accordent pour dire que l'altération des capacités physiques chez ces patients n'est pas due à des pressions de remplissage élevées ou à un débit cardiaque inadéquat pendant l'exercice, mais plutôt à des facteurs périphériques^{62,63}. En effet, alors que

le débit cardiaque et les pressions de remplissage cardiaque sont fortement améliorés par les traitements pharmacologiques, la performance dans l'exercice ne s'améliore pas de façon immédiate ⁶⁴.

3.2 Origine périphérique de l'intolérance à l'effort

3.2.1 Dysfonction endothéliale :

Les anomalies de la vasodilatation périphérique impactent la capacité du système vasculaire à redistribuer le débit cardiaque vers les muscles squelettiques pendant l'exercice. La vasodilatation dépendante de l'endothélium est corrélée à un degré d'intolérance à l'effort ainsi qu'à la classification NYHA. ⁶⁵

3.2.2 Le retentissement musculaire périphérique

L'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne majoritairement d'**anomalies intrinsèques du muscle squelettique** ⁶⁶. Près de 70% des patients IC présentent une fonte de leur masse musculaire ⁶⁷. Sur le plan métabolique, les muscles squelettiques montrent une **dégradation du métabolisme oxydatif** avec une diminution des fibres de type oxydatif ou fibres lentes (I et IIA) au profit des fibres de type glycolytiques ou fibres rapides (IIB) ⁶⁸. Cela entraîne une apparition précoce d'acidose métabolique et majore l'intolérance à l'exercice. Il existe également des **anomalies structurales des myocytes** avec une raréfaction et une altération des mitochondries, une diminution de la densité capillaire, et une déplétion en phosphocréatine ⁶⁹.

Tous les muscles sont concernés, y compris les muscles épargnés par le déconditionnement (tels que les petits muscles situés aux membres supérieurs et les muscles respiratoires) suggérant l'existence d'une véritable « myopathie » ⁷⁰.

Les mécanismes physiopathologiques restent pour l'instant mal élucidés. Si l'hypo-perfusion contribue à ces anomalies, d'autres facteurs semblent être impliqués tels que, **le déconditionnement imposé par la maladie** ⁷¹, **la dénutrition** à un stade avancé ⁷² et **l'excès de facteurs cataboliques**.

Lors de l'exercice, le muscle a un métabolisme aérobie déficient avec en conséquence une sur-activation des ergorécepteurs. Ces derniers sont à leurs tours responsables d'une augmentation de la réponse ventilatoire à l'exercice, et d'une sensation de dyspnée.

Il s'en suit un cercle vicieux où l'activation du SNS augmente la post-charge et diminue ainsi le flux sanguin en périphérie aggravant un peu plus les anomalies des muscles squelettiques ⁷³.

3.3 Autres facteurs expliquant l'intolérance à l'effort

L'anémie correspond à un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl chez la femme et à 13g/dl chez l'homme, d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Elle est très fréquente chez les patients IC. En effet, 34% des patients inclus dans l'étude prospective STAMINA-HFP étaient anémiés ⁷⁴. Elle contribue à diminuer les capacités d'effort et à majorer l'asthénie. Elle est un cofacteur pouvant influencer sur la baisse de la VO₂.

La carence martiale est fréquente chez les patients IC, pouvant toucher la moitié d'entre eux. Elle est également un cofacteur de la limitation du pic de VO₂, indépendamment de la présence ou non d'une anémie. Elle peut altérer la qualité de vie des patients et majorer le risque de morbi-mortalité ⁷⁵. Ses effets péjoratifs pouvaient être contournés par une supplémentation en fer ⁷⁶, recommandée par l'AHA (American Heart Association) ⁷⁷.

La carence en vitamine D peut contribuer à la diminution des capacités physiques. Les mécanismes mis en jeu sont divers pouvant intervenir au niveau cardiaque, vasculaire et

musculaire, ce qui expliquerait l'intérêt potentiel de supplémenter en vitamine D les patients carencés même si cela reste controversé ⁷⁸.

Le rôle des statines dans l'intolérance à l'effort reste discuté. Alors que des études antérieures suggèrent que le traitement hypo-lipémiant altère les capacités physiques lors d'un exercice aérobie ⁷⁹, ceci n'a pas été retrouvé dans une large étude regroupant 2331 patients ⁸⁰.

Les patients IC présentent souvent une intolérance à l'effort. Elle peut être due à des facteurs centraux (cardio-vasculaire) et périphériques (réduction de la vasodilatation artérielle, modification intrinsèque du muscle, carence vitaminique). Elle est source d'un déconditionnement musculaire et est délétère sur autonomie, la qualité de vie et le pronostic des patients.

4. Traitements

4.1 Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques dans l'IC ont pour objectifs de restaurer un débit cardiaque normal. Ils permettent de diminuer le travail cardiaque par la baisse de la fréquence cardiaque et de la rétention hydro sodée, et par l'augmentation de la vasodilatation artérielle.

En 2017, l'AHA (American Heart Association) recommande l'association d'un inhibiteur de la NEPRILYSINE et d'un antagoniste de l'angiotensine II. Elle fait suite aux résultats d'un récent essai contrôlé randomisé comparant le VALSARTAN / SACUBITRIL, avec de l'ENALAPRIL, montrant que cette association réduisait de manière significative le critère composite de mortalité cardio-vasculaire ou d'hospitalisation pour IC de 20% ⁸¹.

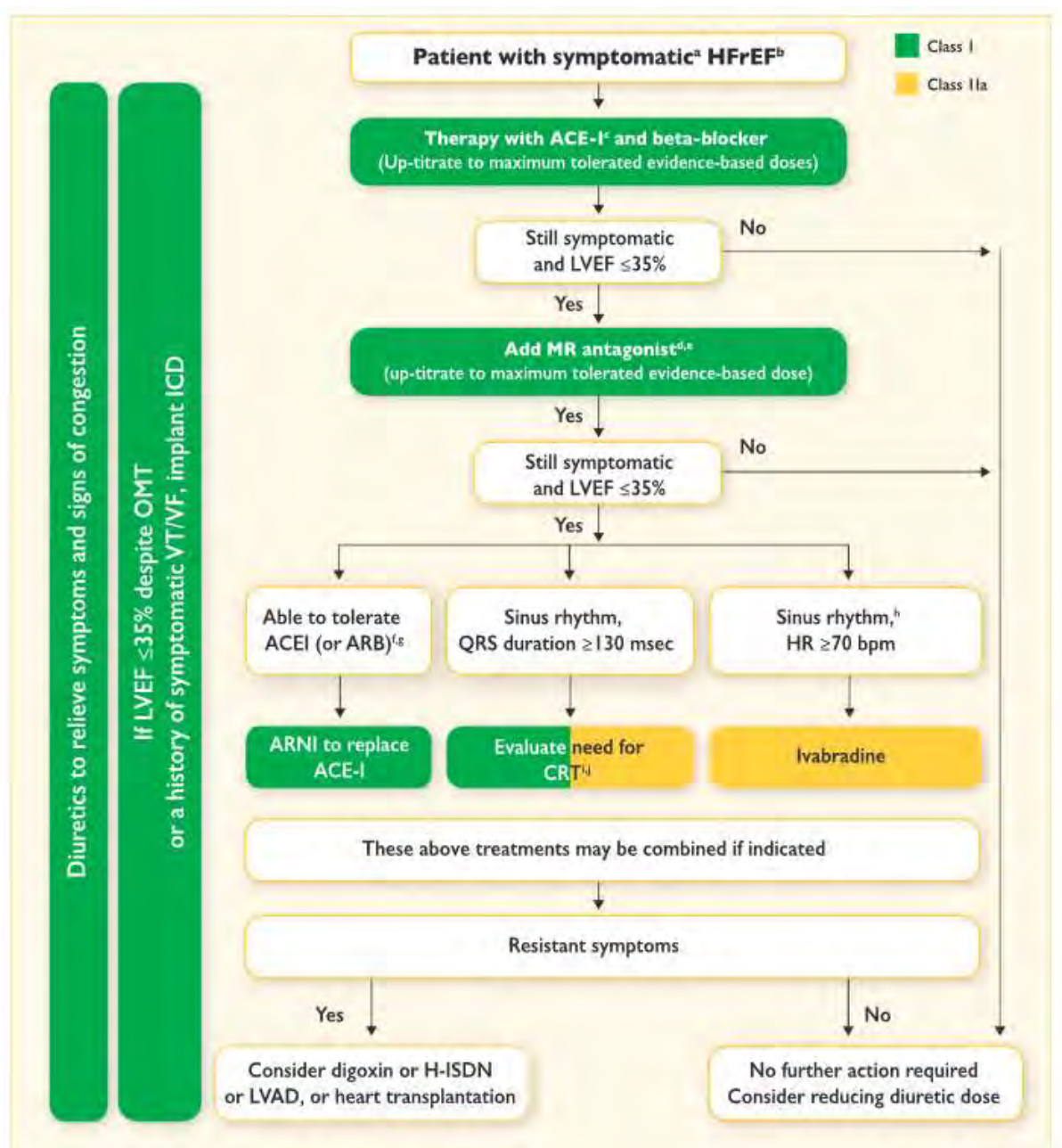


Figure 9: Algorithme thérapeutique pour un patient présentant une insuffisance cardiaque symptomatique avec une fraction d'éjection réduite¹³.

En vert : Recommandation de classe I ; En jaune : Recommandation de classe IIa ; Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (HFrEF) ; Fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) ; fibrillation ventriculaire (FV) ; New York Heart Association (NYHA) ; Récepteur des minéralocorticoïdes (MR), Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-I), Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARB) ; Inhibiteur de la néprilysine du récepteur de l'angiotensine (ARNI) ; Hydralazine et dinitrate d'isosorbide (H-ISDN) ; BNP (Peptide natriurétique de type B) ; Peptide natriurétique du type N-terminal pro-B (NT-proBNP) ; Traitement médical optimal (OMT) ; Thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) ; Défibrillateur automatique implantable (ICD), Dispositif d'assistance ventriculaire gauche (LVAD), Tachycardie/fibrillation ventriculaire (VT/VF), fréquence cardiaque (HR)

4.2 Traitements non pharmacologiques : place de la réadaptation cardio-vasculaire

Comme nous l'avons rappelé, l'IC est une pathologie « systémique » ayant un impact aussi bien sur le plan organique (chez des patients ayant aussi de nombreuses comorbidités), symptomatique, que sur le bien-être psychosocial. Ainsi, une prise en charge globale, par une équipe pluridisciplinaire, complémentaire des thérapeutiques médicamenteuses et électriques, peut être proposée (Figure 10). Elle peut se décliner sous la forme d'un programme de réadaptation cardio-vasculaire (RCV) qui implique la délivrance de soins plus prolongés, en hospitalisation de jour ou de semaine, permettant une meilleure implication du patient.

La RCV a été introduite en France au début des années 1970, pour la prise en charge des maladies coronariennes et par la suite celle de l'insuffisance cardiaque. Les effets de la RCV sont clairement démontrés : elle permet, entre autres d'améliorer la tolérance à l'effort ⁸², la qualité de vie ⁸³, de réduire le risque de ré hospitalisation ⁷, une modulation des éléments physiopathologiques (Figure 10).

Néanmoins, la RCV reste encore peu accessible aux patients, avec en France moins de 20% des patients IC orientés en réadaptation cardio-vasculaire (Données du PMSI 2016- Centre hospitalo-universitaire de Toulouse)

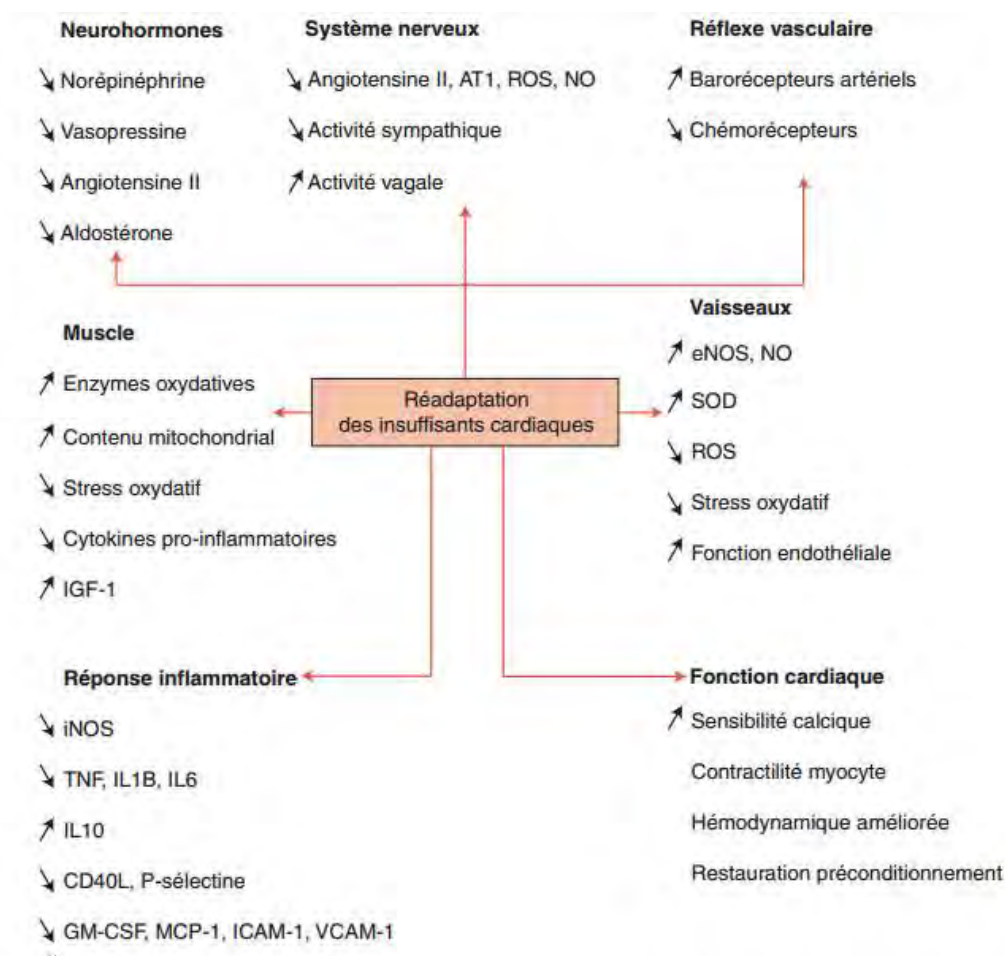


Figure 10: Bénéfices attendus de la rééducation cardiaque ⁸⁴

4.2.1 Quels patients sont concernés

A ce jour, les patients pouvant tirer profit d'un programme de rééducation sont, à la lecture des recommandations des sociétés savantes, ceux présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche altérée inférieure à 40%, une dyspnée de classe II-III sur l'échelle NYHA ⁸⁵. Chez des patients présentant une pathologie plus sévère, il apparaît que la prise en charge pourrait également leur être profitable avec bien entendu une surveillance attentive et en débutant par un travail segmentaire ⁸⁶.

4.2.2 Objectifs d'une prise en charge rééducative

La prise en charge globale, multidisciplinaire et personnalisée des patients souffrant d'IC, revêt de multiples facettes, ne se limitant pas à l'exercice physique, même s'il occupe une place prépondérante. Les bénéfices escomptés incluent, une plus grande autonomie, une amélioration des capacités fonctionnelles, une lutte contre la fonte musculaire, la cachexie, la dépression, un meilleur contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire, et une réduction de la morbidité, et meilleure insertion socio professionnelle ⁸⁷.

La prise en charge rééducative en SSR (service de soins de suite et de réadaptation), se clôture généralement par la réalisation d'une nouvelle évaluation pouvant inclure une épreuve d'effort cardio-respiratoire et un test de marche des 6 minutes. Ces examens permettent de faire un bilan de ce séjour, d'en retenir les bénéfices et de fixer, de façon conjointe avec le patient, de nouveaux objectifs. Il convient de donner aux patients des conseils adaptés sur l'intérêt de l'activité physique et d'explorer l'organisation de leur quotidien afin de leur suggérer comment intégrer l'activité physique dans la routine habituelle ⁸⁸ et de les accompagner dans la reprise de leur activité professionnelle.

4.2.3 Modalités de la prise en charge en réadaptation cardiaque en France

La réadaptation cardio-vasculaire se fait en trois phases : une phase hospitalière (phase I), une phase de trois à six semaines en unité de réadaptation cardio-vasculaire (phase II), et une dernière phase (phase III) correspondant à la reprise d'une vie active.

En France en 2017, il existe 324 SSR spécialisés dans les pathologies cardio-vasculaires (Agence Régionale de Santé Occitanie Délégation départementale de la Haute-Garonne).

4.2.3.1 Evaluation initiale

La consultation initiale comporte d'une part une évaluation de l'état somatique du patient, permettant d'appréhender les risques de complications, afin de mettre en place une surveillance adaptée, le repérage de ses facteurs de risque cardio-vasculaire, son profil psychologique et son environnement socioprofessionnel. L'appréciation des critères de gravité, notamment les troubles du rythme et l'importance de la dysfonction systolique, permet une sélection rigoureuse et prudente des patients. L'ensemble de ces paramètres va aider à la construction d'un programme d'activité physique personnalisé et adapté.

Les critères les plus couramment utilisés pour guider le reconditionnement reposent sur une évaluation objective par l'épreuve cardio-respiratoire, le test de marche des 6 minutes, ou par une évaluation subjective à l'aide de l'échelle NYHA ou de l'échelle de Borg ⁸⁹.

A côté des tests physiologiques permettant de caractériser les déficiences, l'approche holistique issue de la CIF (Classification internationale du fonctionnement ; ⁹⁰ est particulièrement adaptée dans les cas de prise en charge de pathologies chroniques et plus particulièrement dans l'insuffisance cardiaque. Elle permet d'évaluer les capacités des patients dans les activités de la vie quotidienne et leur participation au sein de la société (Figure 11).

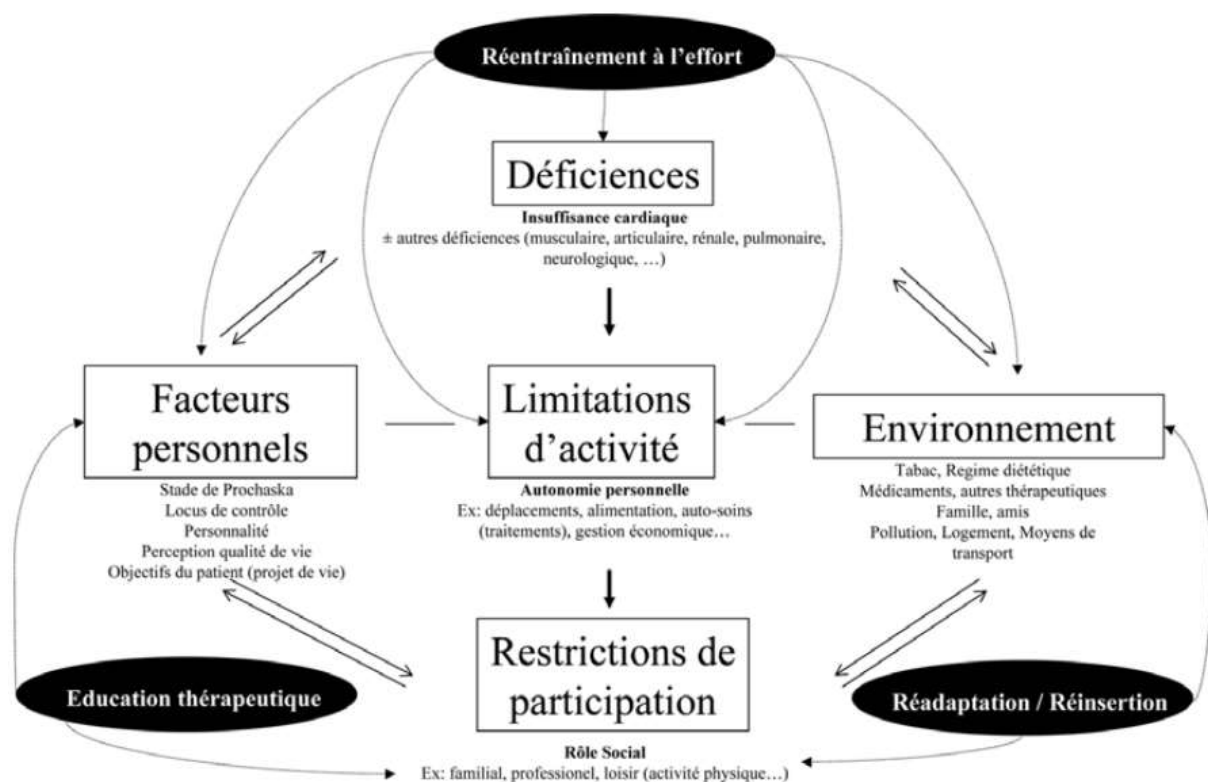


Figure 11: Synthèse sur l'évaluation et la prise en charge en réadaptation cardiaque d'une insuffisance cardiaque ⁹¹

4.2.3.2 L'activité physique

Il est estimé qu'environ un tiers des patients insuffisants cardiaques ont un niveau d'activité physique quotidien faible ⁹². Dontje et al. comptent environ 50% de patients sédentaires ⁹³.

Les recommandations sont unanimes sur les multiples effets bénéfiques de l'entraînement par exercice physique, et sur le fait que c'est une procédure qui ne pose pas de problème de sécurité ^{13-15,94}. L'ESC (European Society of Cardiology) encourage la pratique d'exercice aérobic régulier chez le patient IC dans le but d'améliorer les capacités fonctionnelles, les symptômes à l'effort de l'IC et pour réduire le risque d'hospitalisation. (Classe de recommandation I, niveau de preuve A) ¹³.

L'exercice physique peut prendre des formes diverses. En effet, les protocoles ne peuvent s'inscrire dans un cadre rigide du fait de la variété des symptômes présentés, de la gravité de la pathologie, des demandes et besoins spécifiques à chaque patient. Ainsi, selon les cas de figure, les protocoles d'entraînement aérobic, en résistance ou respiratoire, ou certaines activités plus ludiques (danse, tai chi, activités aquatiques, marche nordique...) sont proposés pour favoriser l'activité physique. Pour chacun, il convient de définir la prescription selon le modèle FITT (fréquence, intensité, type, temps ou durée).

L'entraînement aérobic sur cyclo-ergomètre est d'utilisation courante. Il permet de façon aisée de moduler le protocole d'entraînement, continu ou fractionné, en variant l'intensité, tout en facilitant les surveillances tensionnelles et de l'électrocardiogramme. Ce type de support permet de s'adapter aux patients présentant une obésité, des troubles neurologiques, orthopédiques ou un âge avancé.

L'entraînement en résistance est une modalité intéressante pour les patients IC, chez qui la fatigue musculaire est un facteur prépondérant dans l'intolérance à l'effort. Il permet d'accroître le flux sanguin au niveau d'un groupe musculaire tout en préservant le flux

sanguin destiné aux organes nobles. Il permet des sollicitations musculaires proches de celles mises en jeu dans la gestuelle courante, dans l'activité professionnelle ou sportive. Chez les patients les plus sévèrement atteints, généralement de classe NYHA III-IV ou les plus cachectiques, il semble qu'un renforcement segmentaire, mieux toléré dans cette population, soit bénéfique ⁹⁵.

Les patients IC présentent une atteinte des muscles périphériques notamment du diaphragme et des muscles respiratoires, responsables d'un trouble restrictif et d'une dyspnée à l'effort. Dans ce contexte les **exercices respiratoires**, dérivés des techniques de Yoga et de Tai chi, peuvent tout à fait leurs êtres profitables permettant une meilleure mobilisation de la musculature diaphragmatique, abdominale et thoracique.

Les exercices gymniques sont souvent intégrés au programme. Ils ont comme objectifs d'améliorer la flexibilité, la coordination des mouvements et la force musculaire. Ils sont très adaptés à la population vieillissante de patients admis en centre de rééducation.

L'électrostimulation à basse fréquence est proposée aux patients les plus déconditionnés, de classe NYHA IV, ou avec un résultat au test de marche des 6 minutes inférieur à 300m, ou avec d'importantes comorbidités, et chez qui un programme conventionnel de rééducation est difficilement réalisable ou contre indiqué. Elle peut aussi intéresser les patients non motivés ou en incapacité de suivre un programme classique. Cette technique est prometteuse, car elle améliore les capacités aérobies, l'efficacité respiratoire, la force musculaire, le périmètre de marche sur le TM6 ^{96,97} et enraye les effets délétères d'un alitement prolongé.

Présentation des différents paramètres pouvant orienter le choix entre les différents types d'entraînement (Âge, niveau d'activité physique, VO₂max, TM6) (Tableau 3)

Tableau 3: Prescription des modalités d'entraînement des patients insuffisants cardiaques ⁸⁶ ;

	Jeune (<65 ans)		Agé (≥65 ans)	
	Actif	Sédentaire	Actif	Sédentaire
VO₂max ≤10ml.kg⁻¹.min⁻¹ Ou <300 m au 6MWT	CT RT RST LIT	CT RT RST LIT	CT RT RST LIT	CT RT LIT
10ml.kg⁻¹.min⁻¹ < VO₂max ≤18ml.kg⁻¹.min⁻¹ Ou 300-450 m au 6MWT	CT RT RST IT	CT RT RST	CT RT RST	CT RT
VO₂max >18ml.kg⁻¹.min⁻¹ Ou >450 m au 6MWT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT

Entraînement d'endurance continu (CT) ; Entraînement d'endurance par intervalle à haute/basse intensité (LIT/HIT/IT) ; Entraînement en résistance/force (RST) ; entraînement respiratoire (RT) ; entraînement respiratoire en cas de faiblesse des muscles respiratoire (RT*) ; Test de marche des 6 minutes (6MWT) ; Pic de consommation d'oxygène (VO₂max)

4.2.3.3 Education thérapeutique

Le diagnostic éducatif permet de renseigner le thérapeute sur la compréhension qu'a le patient de sa pathologie, de sa gestion et des effets attendus des traitements. Il permet de connaître les habitudes du patient concernant les activités physiques, son alimentation, son degré de dépendance au tabac et le contexte psychique. Il est établi en début de séjour, pour permettre de déterminer des objectifs personnalisés pertinents et réalisables, et établir un projet thérapeutique qui sera évalué en fin de prise en charge. Les résultats sont objectivés et quantifiés par des échelles validées facilitant le suivi.

Le programme éducatif doit être structuré et ludique. Il inclut l'apprentissage des mécanismes physiologiques simples avec comme objectif d'amener les patients à mieux comprendre l'intérêt des diverses thérapeutiques, les répercussions sur le plan cardio-vasculaire et des

facteurs de risque pour expliciter de façon concrète la nécessité de faire des efforts sur le plan diététique, comme sur le plan addictif ⁸⁷.

Les patients seront également formés sur les symptômes et la conduite à tenir en cas d'aggravation de la pathologie. Les thérapies cognitivo-comportementales ou l'apport des nouvelles technologies dans le domaine médical comme internet ou les objets connectés peuvent être un support intéressant. ⁹⁸

L'éducation thérapeutique chez les patients IC a été évaluée dans l'étude « I-CARE », incluant 3237 patients entre 2007 et 2010. Ils ont montré un bénéfice avec une réduction de la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique (taux de mortalité de 17,3% dans le groupe éduqué versus 31% chez les patients non éduqués) ⁹⁹.

4.2.3.4 Mesures diététiques

A côté des mesures habituelles d'éviction du tabac et de limitation de l'alcool, la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en sel est recommandée en parallèle des principes du régime méditerranéen. Ainsi, l'ESC recommande un apport journalier de moins de 6g de sel ¹³, ce qui va dans le même sens que les recommandations de l'HAS ¹⁰⁰.

Cependant, une restriction trop stricte en sodium a été associée à un risque de décès ou d'hospitalisations d'origine cardiaque accru chez les patients de classe NYHA légère à modérée, tandis qu'elle apparaissait être un facteur protecteur chez les patients les plus sévèrement atteints. ¹⁰¹. Par ailleurs, la mise en place du régime pauvre en sel peut parfois conduire le patient à se détourner de certains aliments par manque de goût et entraîner des carences alimentaires ¹⁰². Dans cette population, une dette protéique peut être délétère sur le plan musculaire et avoir un impact sur les capacités physiques aérobies.

La tension artérielle est un des facteurs pouvant conduire à recommander au patient des modifications de leur mode de vie. Les modifications conseillées incluent les points suivants, dont certains ont déjà été discutés : exercice physique, restriction sodée, consommation modérée d'alcool et surveillance de la masse corporelle. ⁹⁴.

4.2.3.5 Prise en charge psychosociale

Concernant l'amélioration de la qualité de vie, on notera la nécessité d'une prise en charge psychosociale dès que cela est nécessaire. Le médecin doit être à l'écoute des difficultés d'ordre psychologiques ou sociales. Pour cela, une évaluation via l'utilisation d'outils standardisés (échelle HAD, Hamilton...) ou par un entretien clinique, permettra d'identifier une détresse psychologique. En cas de symptômes cliniques significatifs (dépression, anxiété ou hostilité), une psychothérapie, une médication ou des soins concertés doivent être proposés. Cette approche permet de réduire les troubles de l'humeur et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé.

Dans ce cadre, la participation à des groupes de parole ou l'utilisation de techniques de relaxation peuvent être proposées ⁹⁴. La prise en charge psychosociale permet d'améliorer l'observance et de faciliter, si nécessaire, les changements d'habitudes de vie et de préserver le lien social. Son absence a un impact délétère en majorant le taux d'hospitalisation, et le risque de mortalité ¹⁴.

Chapitre 2: Le système nerveux autonome (SNA) chez l'insuffisant cardiaque

A côté des mécanismes physiopathologiques évoqués dans le chapitre précédent, il existe dans l'IC une modification progressive du système nerveux autonome (SNA) cardio-vasculaire que nous allons décrire de manière plus détaillée dans ce travail.

1. Physiologie du contrôle autonome cardiaque

1.1 L'organisation du SNA cardio-vasculaire chez les sujets sains

Celui-ci est composé de deux branches le SNS (Système nerveux sympathique) et le SNP (Système nerveux parasympathique) qui s'associent en distalité pour former ensemble le plexus cardiaque (Figure 12)¹⁰³.

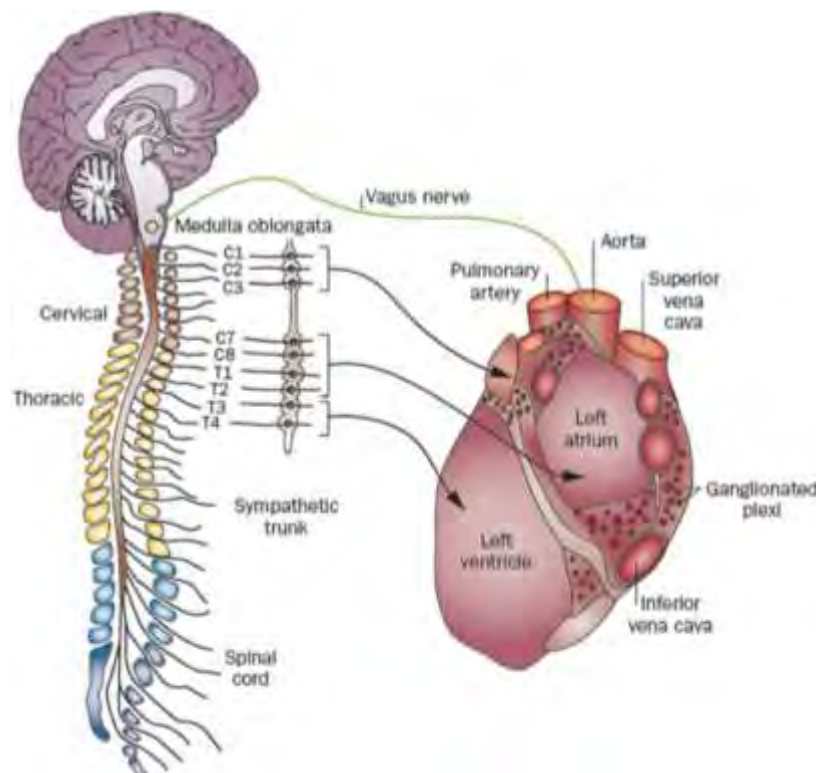


Figure 12: Anatomie et distribution du système nerveux autonome cardiaque¹⁰⁴.

L'innervation sympathique provient principalement des ganglions stellaires droit et gauche. Ses efférences sont organisées en deux types de neurones successifs. Le premier (préganglionnaire) est situé dans la colonne intermédiolatérale de la moelle de T1 à T5, le second (post-ganglionnaire) au niveau de la chaîne ganglionnaire sympathique latéromédullaire. Ces deux neurones vont communiquer par l'intermédiaire d'une synapse. Le neurone post-ganglionnaire atteignant l'endocarde. En périphérie, l'effet de l'activation du SNS est médié par la NAD (Noradrénaline) et l'AD (Adrénaline) qui agissent au niveau vasculaire, rénal et cardiaque.

Le système parasympathique possède une organisation étagée et métamérique. Le premier neurone préganglionnaire quitte le tronc cérébral en suivant le trajet du nerf vague dans sa portion cervicale, puis se termine directement dans les ganglions parasympathiques cardiaques. L'influence parasympathique est médiée par la libération de l'acétylcholine par le nerf vague, qui est le neurotransmetteur des fibres pré- et post-ganglionnaires de cette branche du SNA. L'acétylcholine se lie aux récepteurs nicotiniques post synaptiques, muscariniques et préganglionnaires.

1.2 Organisation fonctionnelle du SNA cardio-vasculaire

Les fibres du SNS et du SNP régulent l'activité du tissu nodal qui est doué d'un automatisme intrinsèque. Le SNS a une action dromotrope, chronotrope, et ionotrope positive ^{105,106}, à l'inverse l'activation du SNP pourrait prévenir le risque de tachycardie ¹⁰⁷ et de fibrillation ventriculaire ¹⁰⁸.

Les effets antagonistes attribués aux systèmes sympathique et parasympathique sont schématiques. En réalité, les deux systèmes harmonisent leur action pour aboutir à une modulation fine de l'activité autonome. La variation de la fréquence cardiaque au repos est en

général attribuée à la modulation du nerf vague ¹⁰⁹. Cependant, l'hypothèse d'une action simultanée du SNS et du SNP est un autre modèle expliquant la variabilité sinusale (d'après Guzzetti et al. ¹¹⁰).

1.2.1.1 Les modulateurs centraux du SNA

Les afférences du SNA provenant des différents réflexes cardiaques sont intégrées et modulées au sein du système nerveux central (SNC) à de multiples niveaux. On retiendra le rôle de l'hypothalamus comme étant sans doute le plus haut niveau d'intégration et de modulation de la fonction autonome. Il donne un ensemble coordonné d'ordres neuronaux et hormonaux.

Les centres orthosympathiques sont situés dans la formation réticulée, dont l'action s'oppose à celle du baroréflexe artériel (décrit sur la Figure 13).

Le noyau parasympathique cardiaque (sous partie du noyau du X) est situé dans le tronc cérébral dans la moelle allongée, au niveau de la partie ventro-latérale du noyau ambigu.

Les fibres ortho- et parasympathiques en provenance des barorécepteurs et des chémorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse aortique suivent les nerfs IX et X pour rejoindre le noyau du tractus solitaire, dans le tronc cérébral. À ce niveau se fait l'articulation avec le centre vasopresseur, ce qui crée un arc réflexe qui régule l'activité du cœur et le maintien d'une PA normale.

1.2.1.2 Les réflexes cardio-vasculaires

Les tonus sympathique et parasympathique peuvent être modulés rapidement par des mécanismes de feedback utilisant les réflexes autonomes cardio-vasculaires. Physiologiquement, plusieurs boucles réflexes sont mises en jeu. Il peut s'agir des réflexes sympatholytiques comme le baroréflexe artériel, le réflexe cardio-pulmonaire, le réflexe

d'étirement pulmonaire et des réflexes sympathomimétiques comme le chémoréflexe artériel, et au niveau musculaire, le mécanoréflexe, et l'ergoréflexe que nous schématisons ci-après.

Les Réflexes inhibiteurs du SNS

Le baroréflexe artériel

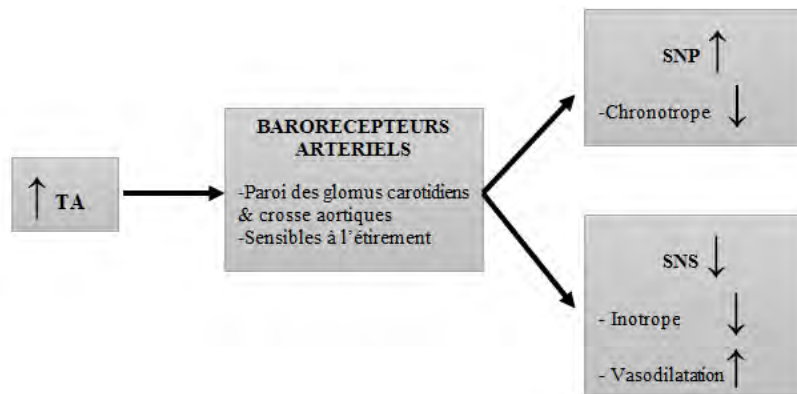


Figure 13: Le baroréflexe artériel

Le réflexe cardio-pulmonaire

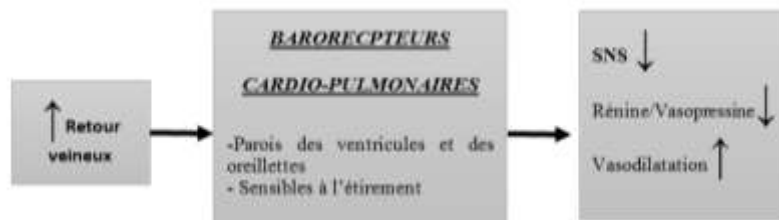


Figure 14: Le réflexe cardio-pulmonaire d'après ^{111,112}

Réflexe d'étirement pulmonaire

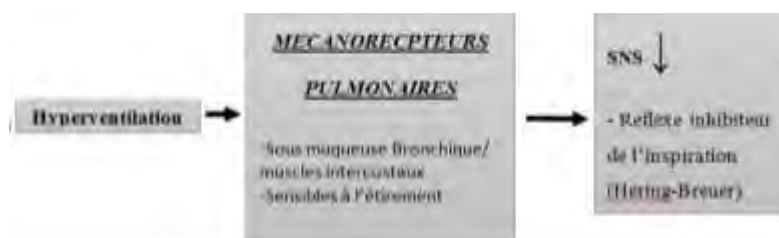


Figure 15: Réflexe d'étirement pulmonaire d'après ¹¹³

Les Réflexes excitateurs sur le SNS

Le Chemoréflexe artériel

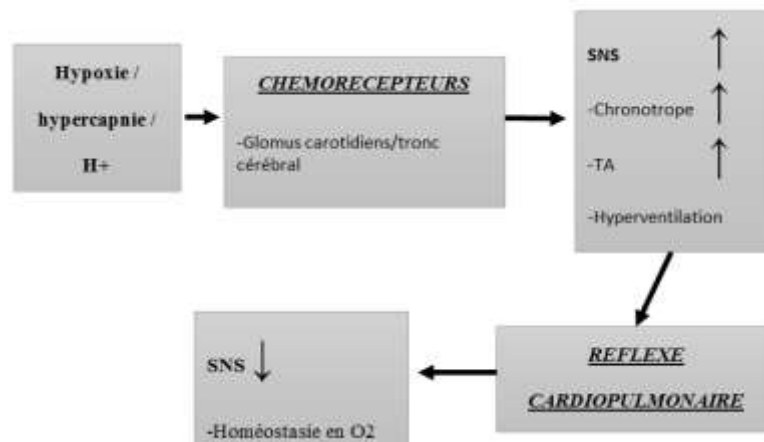


Figure 16: Chémoréflexe artériel d'après ¹¹⁴.

Le mécanoréflexe



Figure 17: Mécanoréflexe

L'ergoréflexe



Figure 18: L'ergoréflexe d'après ¹¹⁵.

1.3 Dérèglement du SNA dans l'insuffisance cardiaque

Le syndrome de l'insuffisance cardiaque chronique (IC) implique à la fois des ajustements circulatoires, cardiaques et périphériques qui sont devenus caractéristiques de cette maladie.

Des modifications peuvent apparaître au niveau des médiateurs hormonaux, des sites d'intégration centrale, et enfin des arcs réflexes responsables d'une hyperactivité du SNS, et d'une perte d'activité du SNP.

A la phase précoce de la maladie, il se produit une mobilisation des réserves cardiaques de catécholamines qui s'épuisent rapidement au sein du muscle cardiaque.

Outre la NAD plasmatique, un grand nombre d'autres substances humorales se sont révélées être élevées dans IC, notamment le système d'aldostérone rénine-angiotensine II.

Des preuves suggèrent que l'oxyde nitrique (NO) pourrait agir comme un médiateur dans l'activation du SNS ¹¹⁶ (Figure 19).

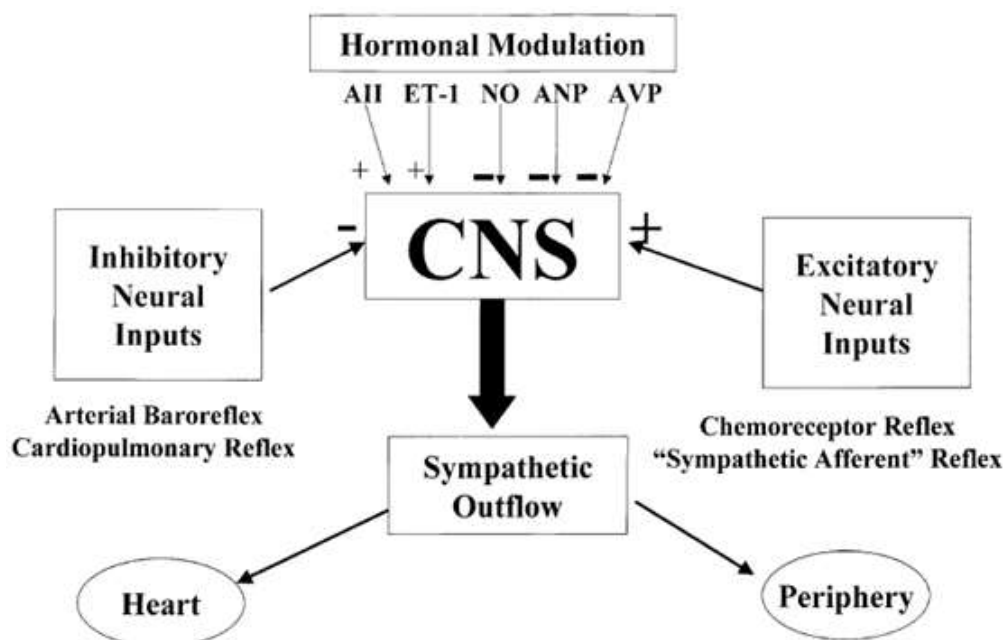


Figure 19: Représentation schématique de la régulation neuro-hormonale du SNS ¹¹⁷.
L'angiotensine II (A-II), endotheline (ET-1); arginine-vasopressine (AVP), NO (oxyde nitrique), peptide natriurétique auriculaire (ANP), système nerveux central (CNS)

L'angiotensine II interagit avec le baroréflexe artériel tant au niveau périphérique, que cérébral majorant l'activation SNS et la progression de l'insuffisance cardiaque systolique ¹¹⁸. Les médiateurs inflammatoires semblent aussi impliqués dans les mécanismes de l'hyperactivité sympathique au niveau du SNC ^{119,120}.

Cette hyperactivité du SNS est expliquée par des **modifications dans plusieurs réflexes** autonomes (Figure 20). En effet, nous avons d'un côté une diminution des réflexes normalement inhibiteurs (baroréflexe et réflexe cardio-pulmonaire), qui crée un état de « dénerivation afférente fonctionnelle », et de l'autre côté une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique, les mécanoréflexe et l'ergoréflexe, ^{105,106}.

Diminution des réflexes sympatho inhibiteurs :

- Dans l'insuffisance cardiaque, le **baroréflexe artériel à haute pression a une sensibilité déprimée**, et de fait, réagit de manière inappropriée aux diminutions perçues du VES ou de la tension artérielle diastolique, et contribue à l'augmentation de SNS¹²¹.
- De manière physiologique, l'augmentation de la volémie et la dilatation des cavités cardiaques caractéristiques de l'insuffisance cardiaque chronique, viendraient inhiber l'activité sympathique et la sécrétion de rénine et vasopressine, par le biais du **réflexe cardio-pulmonaire**.
- Dans l'insuffisance cardiaque cependant, il en est tout autrement, cet arc réflexe est mis en échec par une perte de sensibilité des pressions de remplissage élevées au sein des cavités cardiaques ¹²².

Augmentation des réflexes sympatho-excitateurs :

- La progression de l'IC majore la réponse ventilatoire à l'hypercapnie ¹²³, ce qui sous-tend l'idée d'une **hyper activation du chémoréflexe**.
- L'association entre une tachycardie ventriculaire non soutenue, chez les patients ayant une activation du chémoréflexe plus importante, serait un argument pour lui donner un rôle dans l'activation du SNS et dans les troubles du rythme ventriculaires ¹²⁴.
- Dans l'IC, **l'ergoréflexe est activé** entraînant une hyperventilation accrue lors de l'exercice. Il contribue à l'activation chronique du SNS, et à réduire l'activité vagale déjà impactée par une perte de la sensibilité du baroréflexe artériel ^{125,126}.

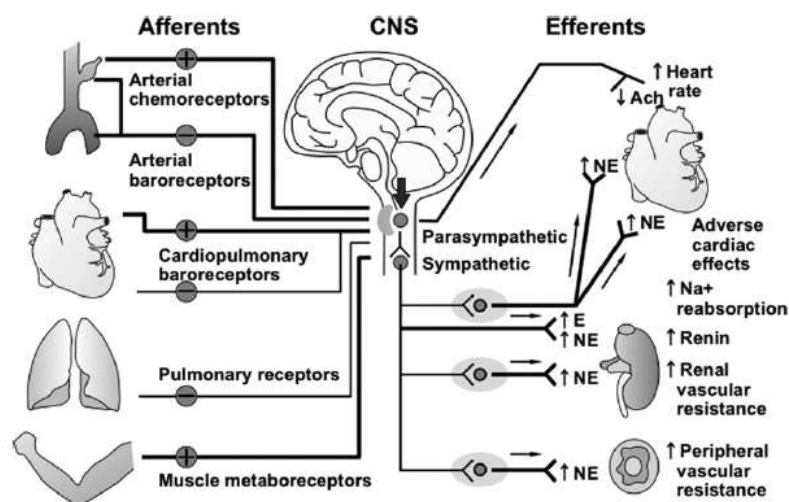


Figure 20: Mécanismes hyperactivité du SNS chez l'IC ¹²⁷.

Un défaut de compensation du SNP au cours de l'IC, en relation avec l'altération du baroréflexe ¹²⁸, permet l'expression sans retenue de l'activité neuro-humorale sympathique.

1.3.1 Effets du déséquilibre de la balance sympathovagale.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation de l'activité sympathique peut être bénéfique au stade initial de la pathologie cardiaque afin de fournir un soutien inotrope au cœur et une vasoconstriction périphérique, pour maintenir le débit cardiaque et ainsi la perfusion des différents organes. Cependant, à plus long terme, elle favorise la progression de la maladie et aggrave le pronostic.¹²⁹

L'hyperactivité du SNS est directement corrélée au degré de sévérité de l'IC et au pronostic de la maladie.

Au niveau fonctionnel, l'hyperactivité du SNS nuit directement à la tolérance à l'exercice par le biais d'une vasoconstriction périphérique exagérée, qui, en limitant le flux sanguin dans le muscle squelettique, engendre une fatigue musculaire précoce. Les mécanismes supposés pourraient impliquer le recrutement des réflexes sympatho-exciteurs¹³⁰.

Au niveau rythmique, le concept selon lequel l'activité neurale exerce une influence puissante sur l'arythmogénèse a été souligné dans les années 1970¹³¹. Le SNA est l'un des trois sommets du « triangle de l'arythmie de Coumel » (Figure 21).

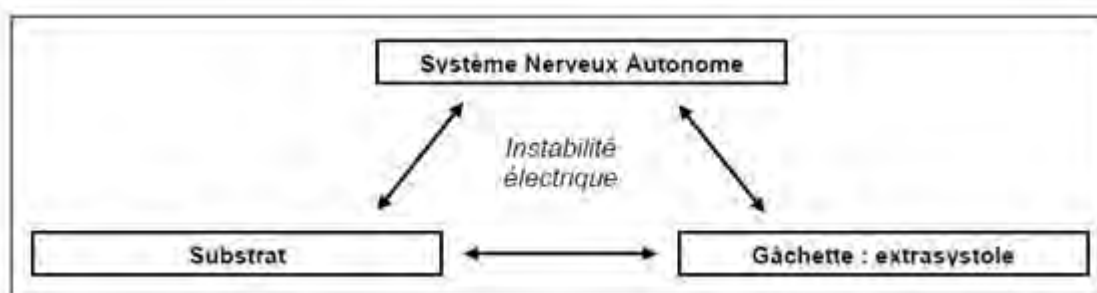


Figure 21: Triangle de l'arythmie, selon Coumel¹³²

L'hyperactivité du SNS joue un rôle essentiel dans la survenue d'arythmies ventriculaires ¹³³, ce qui est confirmé par les bénéfices obtenus après introduction des traitements β -Bloquants en termes de survie et en termes de survenue d'arythmies ^{107,134,135}.

Contrairement aux sujets sains, chez qui le SNP est capable d'inhiber la forte réponse inotropique de l'activation adrénergique ¹³⁶⁻¹³⁸, un manque d'inhibition vagale chez le patient IC participe à l'augmentation de la fréquence cardiaque, à une diminution de la variabilité cardiaque (VFC) ¹³⁹, et à un risque de mortalité accru ^{140,141}.

Sur le plan physiologique, l'activation du SNS entraîne des anomalies du cycle du calcium, responsables d'une baisse de la contractilité myocardique. Certains canaux calciques dits lents (L) se mettent à fonctionner de façon spontanée expliquant en partie les arythmies ventriculaires et les morts subites ¹²⁹.

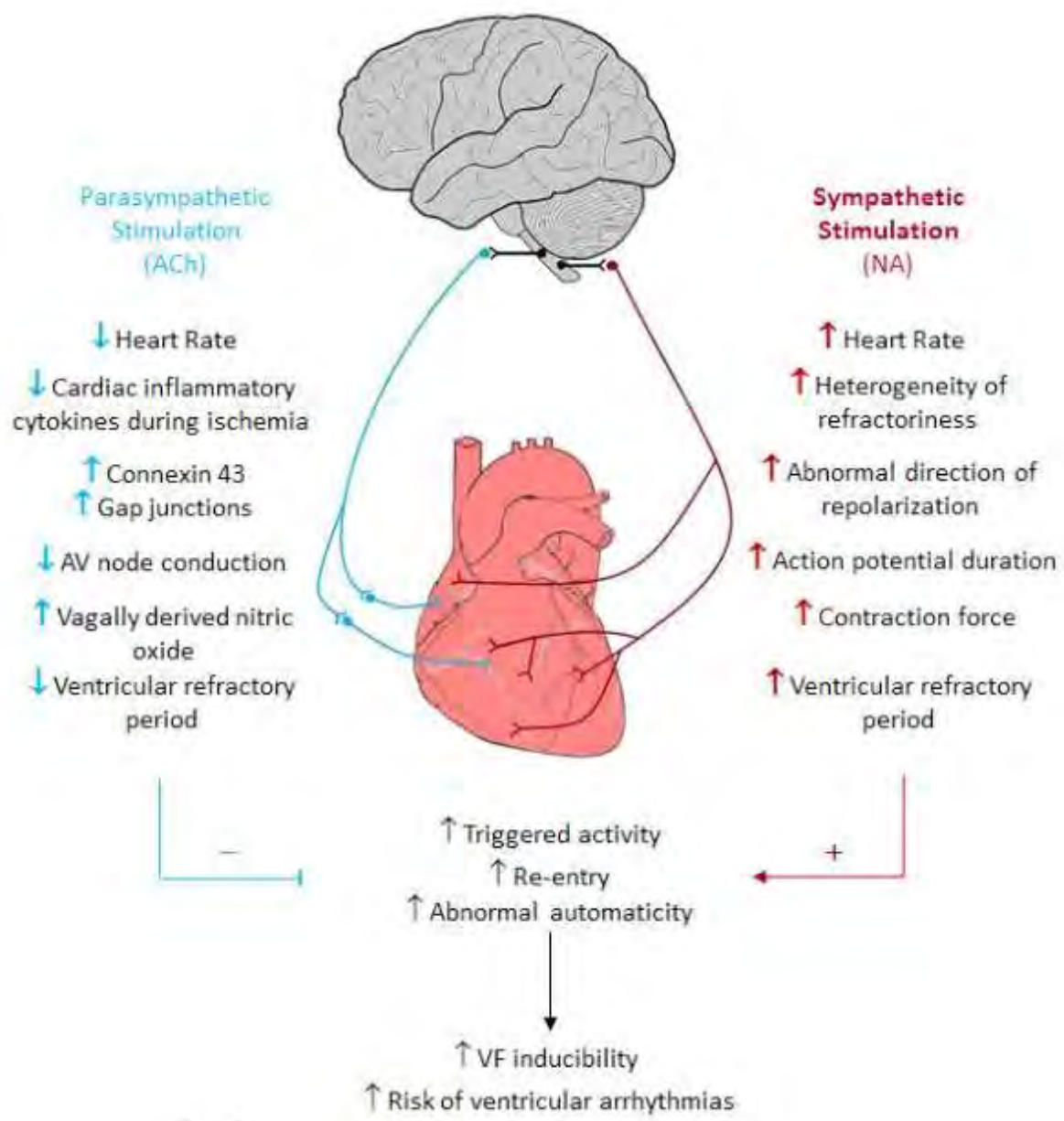


Figure 22: Effets pro-arythmique du SNA ¹⁴²

La forte augmentation de la NA intra-synaptique au niveau cardiaque est probablement responsable d'une **down régulation des récepteurs β cardiaques qui diminuent en nombre et en sensibilité**. Cela conduit à une baisse de la réserve adrénérergique du cœur et donc à la diminution de la réponse inotrope aux catécholamines lors d'un stress ou d'un exercice physique, ce qui limite la performance ¹⁴³.

L'hyperactivité sympathique a des effets sur le **système immunitaire** avec une diminution des défenses immunitaires, **métaboliques** avec une tendance à l'insulinorésistance et à une augmentation du métabolisme de base participant à un amaigrissement (cachexie).

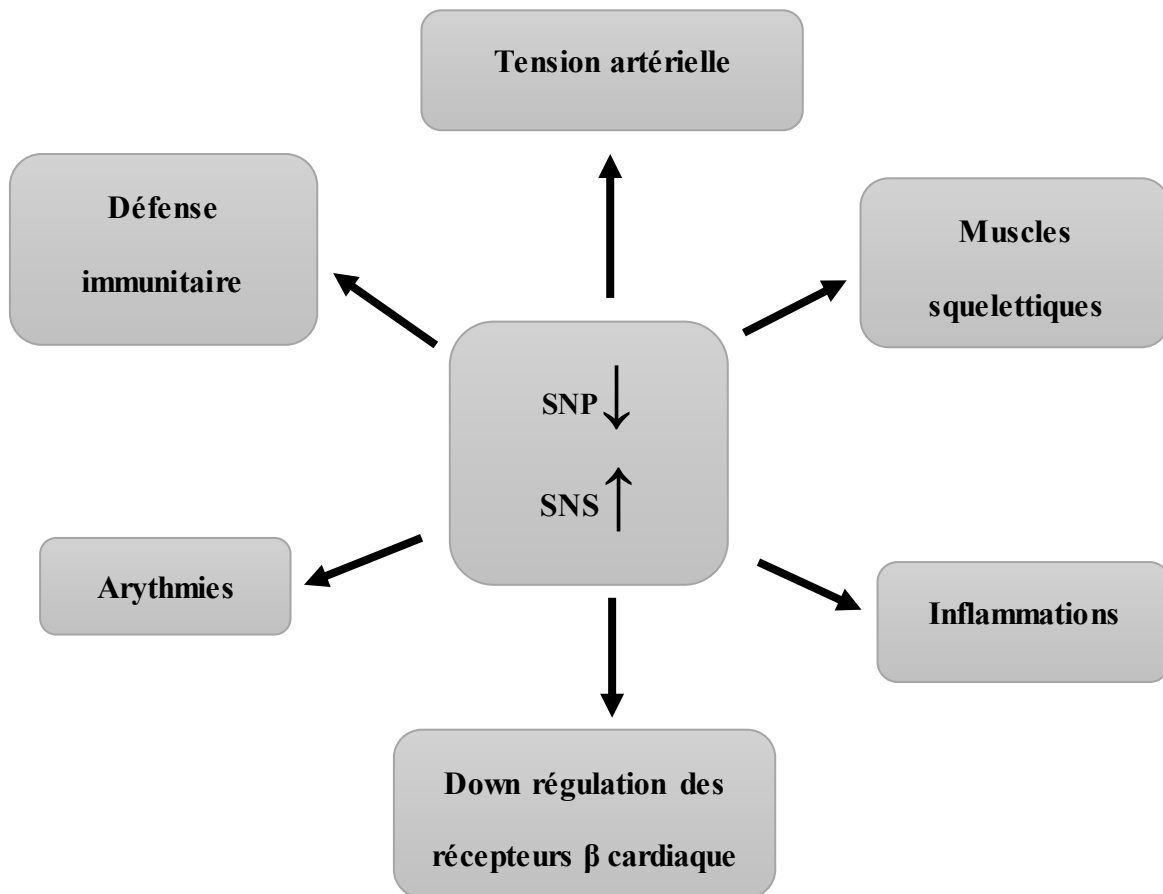


Figure 23: Effets du dérèglement du SNA

1.3.2 Facteurs pronostiques du déséquilibre du SNA :

Le niveau élevé de libération de noradrénaline est un marqueur pronostique puissant de mortalité dans cette population de patients ^{129,144,145}, pouvant être plus sensible que les variables hémodynamiques ¹⁴⁶.

L'activation du SRAA stimule l'activation du SNS et a un impact en termes de pronostique. Ceci a été mis en évidence par l'effet bénéfique des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone dans la prise en charge des IC avec une amélioration de l'état général des patients et une réduction de la mortalité. D'autres hormones sont impliquées dans le pronostique de ses patients : facteur natriurétique auriculaire et l'adrénaline ¹⁴⁶.

De manière directe, il est possible de mesurer l'activité du SNS par **microneurographie** qui devient un facteur pronostique du taux de mortalité chez les patients IC ^{139,147}.

Un des moyens simples d'appréhender l'activité du SNP est la mesure de la **sensibilité du BRS** qui est un facteur pronostique important en termes de morbi-mortalité. Ainsi, quand il est fortement déprimé, il est associé à un risque accru de mortalité d'origine rythmique. L'étude ATRMI, est un essai prospectif multicentrique comptant 1028 patients ayant présenté un infarctus du myocarde. Une faible variabilité de la fréquence cardiaque (SDNN <70ms) ou un BRS (< 3ms/mmHg) était prédictif de risque de mortalité plus grand pouvant aller jusqu'à 17% à 2 ans, si ces deux paramètres étaient associés ¹⁴⁸.

Un autre moyen simple de stratifier le risque de complications ou de décès d'origine cardiaque chez les patients IC, est **l'évaluation de la VFC** dont la corrélation au tonus neuro-végétatif est démontrée. L'analyse spectrale permet d'identifier un sous-groupe de patients les plus à risque de complications d'origine cardio-vasculaires. Le déséquilibre du SNA est indépendant de la fonction du VG, puisque la composante spectrale reste inchangée après transplantation cardiaque ¹⁴⁹.

Il y aurait une distinction entre les paramètres VFC du domaine temporel prédisant la mortalité et les événements cardiaques futurs, et les paramètres du domaine fréquentiel qui seraient des indicateurs du risque de mortalité de mort subite, et du besoin de transplantation cardiaque d'après De Jong ¹⁵⁰.

Une évaluation approfondie des différents paramètres des composantes spectrales ou temporelles en lien avec un pronostic péjoratif, a fait l'objet de nombreuses études (Tableau 4)

Tableau 4: Facteur de mauvais pronostic VFC

Auteurs date	N IC	Durée enregistrée	Composante temporelle Facteurs de mauvais pronostic	Composante spectrale Facteurs de mauvais pronostic
5	190	24h	SDNN < 67ms	BFpower jour <3,3 ln(ms2)
151	102	24h	SDNN <100ms	
152	255	24h	SDNN < 44ms SDANN < 37ms	
153	330	24h		BF nuit < 20ms HF nuit < 60ms VLF basse
154	127	24h	SDNN < 65,3ms	VLF basse
155	92	24h	SDANN < 55ms	
156	75	5min		BF/HF <0,70

2. Méthodes d'évaluation du SNA :

L'activité végétative cardio-vasculaire peut être mesurée grâce à des techniques correspondant à l'analyse de la réponse des organes à l'activation sympathique ou parasympathique, comme la variabilité de la fréquence cardiaque (SA-VFC), l'évaluation de la sensibilité du baroréflexe (BRS), ou via l'enregistrement in situ de l'activité des éfferences sympathiques par microneurographie (MSNA) par scintigraphie myocardique (MIBG) ou par mesure des catécholamines (Figure 24)

Les techniques que nous détaillerons sont celles que nous allons utiliser dans ce protocole, soit la variabilité sinusale et la mesure des catécholamines.

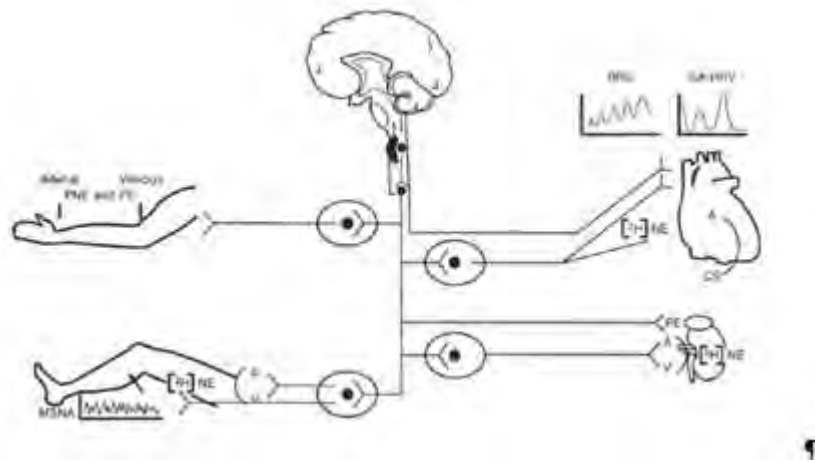


Figure 24: Méthode d'évaluation du SNA ¹²⁷

	Vagal	Sympathetic	Ancillary data	Research utility	Clinical utility
Heart rate (HR) at rest	Yes	Yes		+	++
HR response to Valsalva's manoeuvre	Yes	Yes		+	+
HR variation: time domain	Yes	if with BP	Quantitation of spontaneous blood pressure (BP) → HR relationship to estimate arterial baroreflex regulation of sino-atrial deceleration (vagal) or acceleration (sympathetic)	++	+++
HR variation: frequency domain	Yes	Yes	High frequency spectral power reflects vagal HR modulation; spectral power at lower frequencies primarily sympathetic HR modulation; Concurrent BP → HR spectral power transfer function to estimate arterial baroreflex regulation of HR	++	+
HR responses to drug stimuli	Yes	Yes	Arterial baroreceptor stimulation by phenylephrine elicits immediate vagal response; unloading by vasodilators elicits reflex sympathetic response	+++	++
HR response to mechanical stimuli	Yes	Yes	Responses to lower body negative or positive pressure primarily sympathetic; to negative or positive neck pressure primarily vagal	++	+
BP variability	+	+	Time or frequency domain measures not specific to autonomic regulation; Principal utility when evaluated in conjunction with HRV spectrum	+	+
Arterial/venous norepinephrine (NE)	No	Yes	Global non-specific index	+	++
Urinary NE excretion	No	Yes	Global non-specific index	+	++
NE spillover to plasma	No	Yes	Total body or organ-specific (heart, kidney, limb muscle, brain) data	+++	+
Sympathetic nerve recordings	No	Yes	Multi-unit or single-unit efferent muscle sympathetic nerve activity (MSNA); Sympathetic reflex response to baroreceptor, chemoreceptor, muscle mechano- and metabo-reflex and other reflex stimulation or inhibition can be estimated in time domain; Concurrent BP → MSNA spectral power transfer function estimates arterial baroreflex efferent sympathetic regulation in frequency domain	+++	+
Sympathetic nerve imaging	No	Yes	Nuclear tracers or PET ligands to assess principally cardiac sympathetic innervation and NE uptake	++	++

Figure 25: Méthode pour évaluer le SNA dans le système cardio-vasculaire ¹⁵⁷

2.1 Catécholamines :

Après les travaux de Von Euler ¹⁵⁸ qui ont démontré l'intérêt potentiel de la mesure du taux de sécrétion du neurotransmetteur sympathique, la NAD, comme indice d'activation du nerf sympathique d'autres études ont suivis et ont montré que son élimination était proportionnelle au niveau de décharge des nerfs sympathiques ¹⁵⁹.

Depuis, plusieurs techniques ont été conçues pour estimer l'activité du système nerveux sympathique (Figure 26).

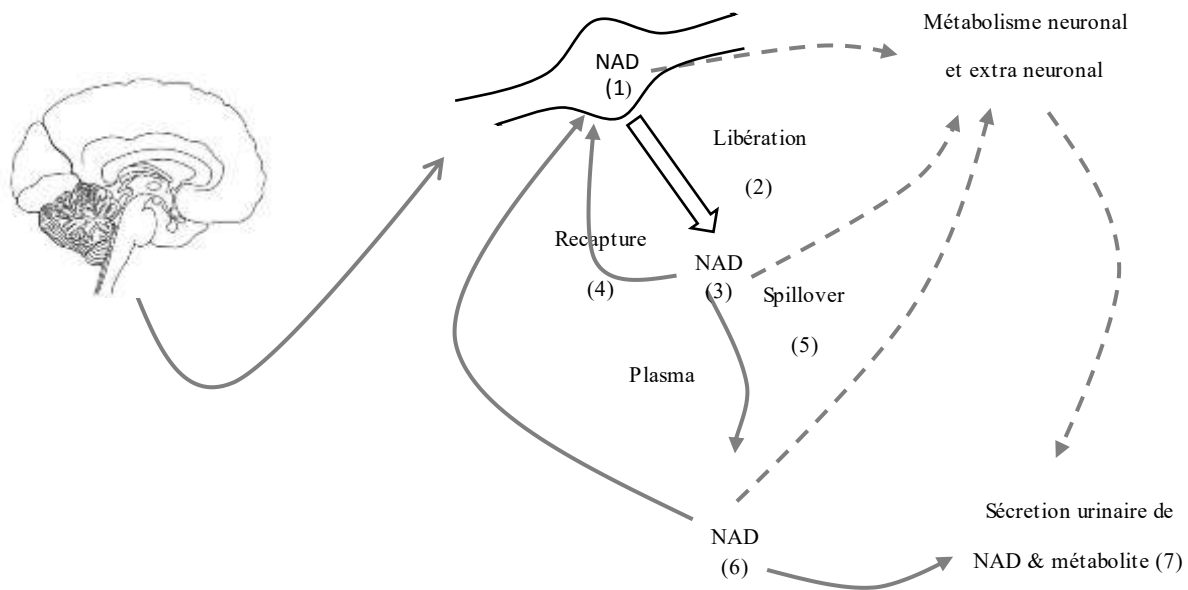


Figure 26: Méthode de mesure de l'activité neurohumorale du SNS d'après ¹⁶⁰.
Des méthodes cliniques ont été conçues pour étudier la fonction du système nerveux sympathique à l'aide de mesures de la concentration tissulaire de norepinephrine (NAD; 1) ; du taux de libération de NAD à partir des synapse du système nerveux sympathique (2), la concentration intrasynaptique de NAD (3), la recapture neuronale de NAD (4), spillover de la NAD plasmatique (5), la concentration plasmatique de NAD (6), et l'excrétion urinaire du NAD et de ses métabolites (7).

La NAD libérée dans la fente synaptique peut subir une recapture par les terminaisons nerveuses par transport présynaptique de NAD, où elle est recyclée dans des vésicules présynaptiques puis métabolisée dans le cytosol par la mono amine oxydase. Une petite quantité de la NAD sécrétée échappe à la recapture neuronale et au métabolisme local et diffuse jusqu'au plasma.

2.1.1 Mesures de la NAD dans le plasma et les urines :

2.1.1.1 Mesure de l'excrétion urinaire des catécholamines :

Historiquement, l'activité du SNS était évaluée par la mesure dans l'excrétion urinaire de 24 h de la NAD, ou de l'AD ou de leurs précurseurs et métabolites. Cette technique présente deux limites importantes. D'une part, elle est dépendante de la qualité de la fonction rénale, d'autre part elle ne donne qu'une image « statique » de l'activité du SNS.

Cette approche a été supplantée par la mesure de la concentration plasmatique de la NA qui est un indice de l'activation du SNS.

2.1.1.2 Mesure de la concentration plasmatique de la NA :

La NAD plasmatique est sécrétée en grande partie par les nerfs sympathiques, avec une petite contribution de la médullosurrénale (sous forme d'AD et de NAD dans un rapport d'environ 80/20%)¹⁶¹.

Limites de la mesure de la concentration plasmatique de la NA :

Les mesures des concentrations de NAD peuvent être déterminées de façon simple et peu coûteuse, mais les valeurs obtenues ont certaines limites qui impactent leur utilisation en tant que marqueurs de l'activation du SNS. Elles ne fournissent qu'une image « statique » de la fonction du SNS et ne permettent pas de renseigner sur des modifications de l'activité sympathique à court terme¹⁶². La concentration de la NAD est déterminée non seulement par le taux de libération de la NAD (et par conséquent par l'activité du nerf sympathique et la densité neuronale), mais aussi par des mécanismes compétitifs de recapture, de métabolisation et du flux de diffusion vers la circulation sanguine¹⁶².

Étant donné que la clairance de la NAD est fonction du flux sanguin régional et inverse au débit cardiaque ¹⁶⁰, chez les patients IC, chez qui le débit cardiaque est diminué, le taux plasmatique de NAD surestime l'activation du SNS.

Seule une petite fraction de la NAD libérée par voie nerveuse est retrouvée dans le plasma, (5 à 10% de la quantité du neurotransmetteur excrétée au niveau de la synapse). Ce qui est mesuré ne reflète pas la libération du neurotransmetteur, mais plutôt l'équilibre entre la libération de la NAD dans le plasma et sa clairance ¹⁶³.

La mesure des concentrations de NAD renseigne sur un niveau global d'activation du SNS, mais pas sur des activités délivrées au niveau régional ou d'un organe (rein, cœur).

2.1.2 Résultats chez l'insuffisant cardiaque :

2.2 Variabilité sinusale

La genèse du rythme cardiaque est issue de la dépolarisation des cellules automatiques nommées «pacemaker», situées dans le nœud sino-auriculaire, qui déterminent un rythme intrinsèque. Le cœur, hors du contrôle autonome, possède une fréquence cardiaque intrinsèque se situant entre 100 et 120bpm. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ne sont donc pas des phénomènes constants.

La «variabilité du rythme cardiaque» est devenue le terme classiquement accepté pour décrire les variations de la fréquence cardiaque instantanée et des intervalles RR ¹⁶⁴. De manière plus basique, c'est l'évolution inconstante du rythme cardiaque au cours du temps.

Elle peut se décomposer selon deux échelles de temps : (1) une variabilité sur une période de 24 heures, encore qualifiée de circadienne ou de long terme, (2) une variabilité sur une période de quelques minutes, qualifiée de variabilité à court terme, comprenant des variations spontanées et inopinées (effort, émotion, changement positionnel...).

La VFC est le résultat de l'intégration de nombreux **facteurs de régulation** : une régulation à court terme correspondant à celle du système nerveux central, le système baroréflexe et chémoréflexe, une régulation à moyen terme représentée par les systèmes hormonaux (SRAA, vasopressine, facteur atrial natriurétique). La régulation à long terme est sous le contrôle des reins. Le SNA préserve un équilibre dynamique à travers l'activité antagoniste du SNP, cardiodécélérateur, et du SNS cardioaccélérateur.

La Figure 27 représente graphiquement la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et donc l'oscillation de l'intervalle entre les battements cardiaques consécutifs, ainsi que celles entre les rythmes cardiaques instantanés consécutifs.



Figure 27: Variabilité de la fréquence cardiaque

L'analyse de la variabilité sinusale est un moyen non invasif de mesurer l'activité du SNA. Elle est fondée sur le fait que les fluctuations rapides du HR reflètent le changement de l'activité sympathique et vagale, alors que les changements lents de l'intervalle RR ont été attribués à des altérations du tonus vasomoteur et à la thermorégulation.

En 1996, un groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et la Société Nord-Américaine de Stimulation et d'Electrophysiologie (NASPE) ont défini et établi des normes de mesure, sur l'interprétation physiologique et l'utilisation clinique de la VFC. Les données obtenues dans le domaine temporel et celles obtenues dans le domaine fréquentiel représentent aujourd'hui les moyens d'apprécier la VFC. Les données sont obtenues sur de

courtes périodes pour le domaine fréquentiel (5 minutes), alors que les données du domaine temporel nécessitent une analyse sur une période plus longue (24h).¹⁶⁴.

2.2.1 Le domaine temporel :

L'analyse dans le domaine temporel est plus simple à réaliser, mais elle fournit des informations moins détaillées que l'analyse spectrale.

Elle permet de déterminer à la fois la fréquence cardiaque sur la période d'enregistrement et les intervalles de temps entre 2 complexes QRS normaux, c'est-à-dire résultant d'une dépolarisation du nœud sinusal (intervalle NN pour « Normal-to-Normal-interval »). Lorsque les différences entre les durées de deux intervalles inter battements RR n'excèdent pas 20%, les battements sont dits « normaux » (Normal-to-Normal beats : NN).

L'analyse est basée sur le temps et permet d'étudier la fluctuation cyclique des intervalles R-R et la déviation standard des intervalles R-R normalisés successifs (SDNN).

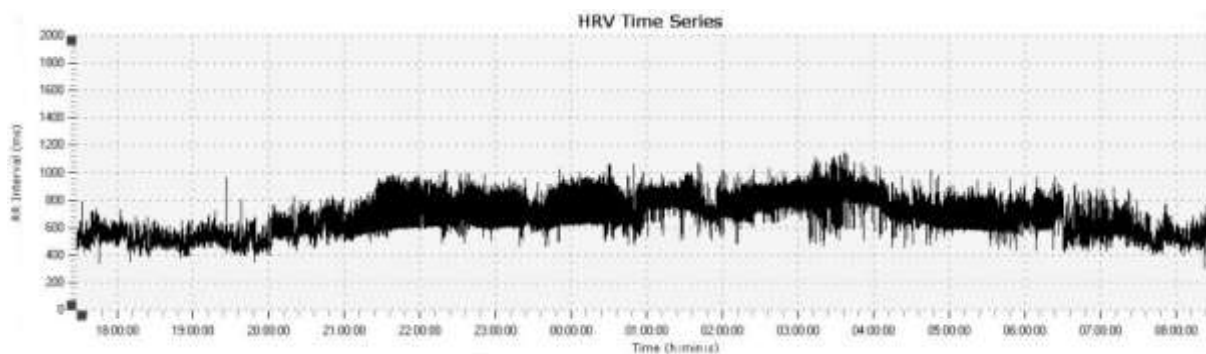


Figure 28: Le "Cardiotachogramme"
Intervalle entre l'apparition de battements cardiaques successifs et la conversion de la séquence résultante d'intervalles RR en affichage visuel de la fréquence cardiaque.

L'analyse temporelle permet de représenter la variabilité sinusale sous forme d'un histogramme. Chez le sujet sain, celui-ci possède un aspect bimodal avec un pic majeur centré sur les intervalles RR les plus courts. L'histogramme chez les patients IC a un aspect très

différent. En effet, les intervalles RR sont peu variables au cours du temps et à l'origine d'un pic unique sur l'histogramme ¹⁶⁵.

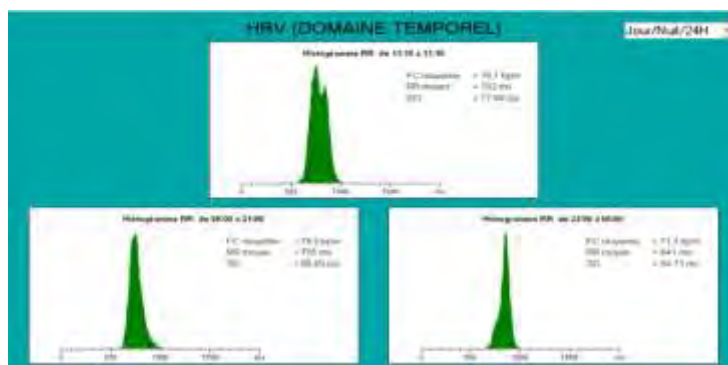


Figure 29: Représentation de l'intervalle RR (cas d'un IC) sous forme d'Histogramme (Logiciel Synescope)

Définitions et intérêts des paramètres obtenus dans le domaine temporel :

Tableau 5: Définitions des mesures du domaine temporel retenues d'après ¹⁶⁴

Variable	Unité	Définition
SDNN	ms	Déviation standard de tous les intervalles NN
SDANN	ms	déviation standard de la moyenne des intervalles mesurés toutes les 5min, en moyenne sur une période de 24h
RMSSD	ms	racine carrée de la moyenne de la somme des différences de longueur entre deux intervalles NN adjacents
pNN50		pourcentage de différences entre les intervalles NN successifs sur les 24h supérieurs à 50ms.

Tableau 6: Intérêts des variables issues du domaine temporel

Variable	Description
SDNN	Tous les intervalles RR qui commencent ou se terminent par une ESSV ou un ESV sont supprimés de la séquence Il reflète tous les composants cycliques responsables de la variabilité pendant la période d'enregistrement. Sur 24h, il englobe les variations à court terme de la HF, ainsi que les composantes de fréquences les plus basses. Sa comparaison ne peut se faire qu'à partir d'enregistrement de durée égale.
SDANN	Il fournit des informations très sensibles sur les basses fréquences correspondant à l'activité physique, la modification de l'inclinaison, la variation nyctémérale.
RMSSD	Le RMSSD a des propriétés statistiques supérieures au NN50 et au PNN50.
pNN50	Il calcule le pourcentage de différences entre les intervalles NN successifs sur les 24h supérieurs à 50ms.

2.2.2 Le domaine fréquentiel

L'analyse spectrale a permis une meilleure compréhension des effets modulateurs du SNA sur le nœud sinusal. Elle donne des informations sur la variance globale de la FC, non plus dans le temps, mais des oscillations périodiques qui la composent.

La puissance spectrale (mesurée en ms^2) dans une bande de fréquences donnée peut être quantifiée par l'aire sous la courbe de la fonction de densité à l'intérieur de la bande de fréquences choisie. L'analyse de la densité de puissance spectrale (DPS) permet d'évaluer la distribution de cette puissance en fonction de la fréquence des oscillations du signal étudié.

Divers algorithmes peuvent être utilisés pour extraire du tachogramme les caractéristiques des composantes rythmiques intégrées dans la variabilité.

La conversion des données des intervalles RR en un spectre de fréquence a été rendue possible par une transformation mathématique développée il y a deux siècles par le mathématicien français Jean-Baptiste Joseph Fourier.

Chaque sinusoïde élémentaire est définie mathématiquement par son amplitude et sa fréquence, l'ensemble des sinusoïdes constitue alors le spectre. La représentation graphique qui en résulte présente en abscisse, une échelle de fréquences (en hertz, Hz) et en ordonnée, une échelle d'amplitude.

Il est ainsi possible d'obtenir la densité de la puissance spectrale (ms^2), totale (PST), et les composantes issues des différentes bandes de fréquences. Cependant cette méthodologie semble être moins sensible aux changements rapides ou transitoires de la VFC.

Cette méthode a comme avantage la simplicité de l'algorithme utilisé (Transformation de Fourier), une rapidité de traitement des données.

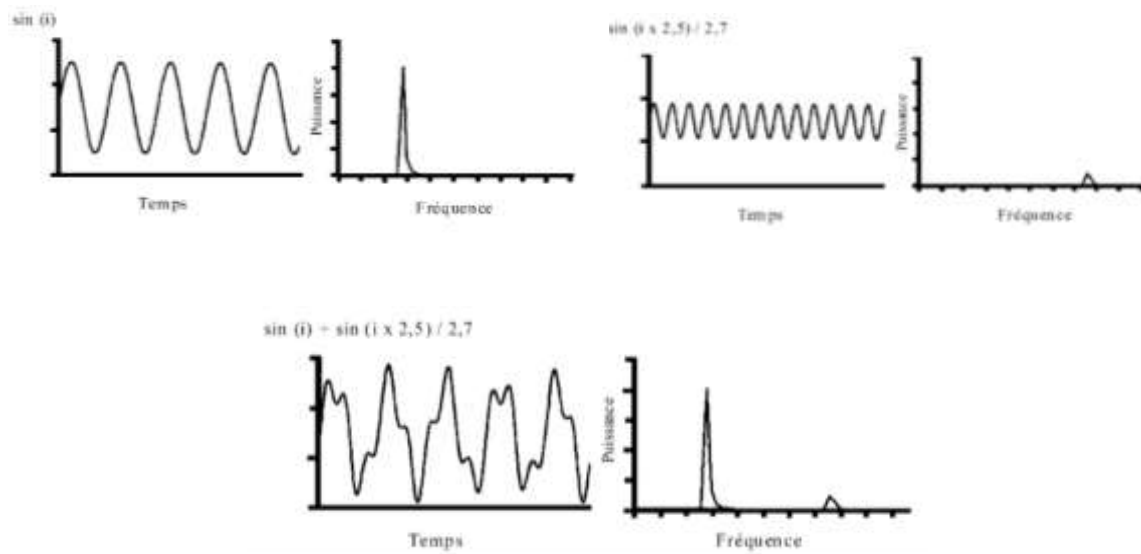


Figure 30: Fluctuation de la FC

Décomposée par la transformation de Fourier en une somme de fonctions sinusoïdales d'amplitude et de fréquences différentes. Le spectre représente en abscisse une échelle de fréquences et en ordonnées un indice de l'amplitude de l'oscillation d'après ¹⁶⁶

L'analyse spectrale décompose donc un signal complexe comme la fréquence cardiaque en ses composantes constitutionnelles de fréquence et quantifie la puissance relative de ces composantes.

Elle montre des concentrations de puissance dans les trois bandes majeures (Figure 31).

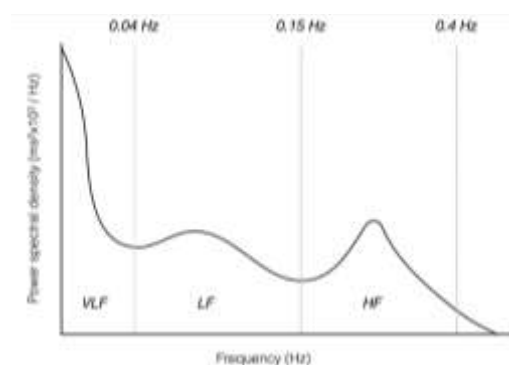


Figure 31: Les trois principales composantes spectrales : HF (hautes fréquences) LF (basses fréquences), VLF (très basses fréquences)

La zone sous la courbe de chaque bande de fréquence représente la puissance dans cette bande. La puissance totale représente la variabilité du signal entier et est obtenue en additionnant les puissances de chaque bande de fréquences. La représentation graphique qui en résulte présente en abscisse une échelle de fréquences (en hertz, Hz) et en ordonnée l'amplitude de l'oscillation.

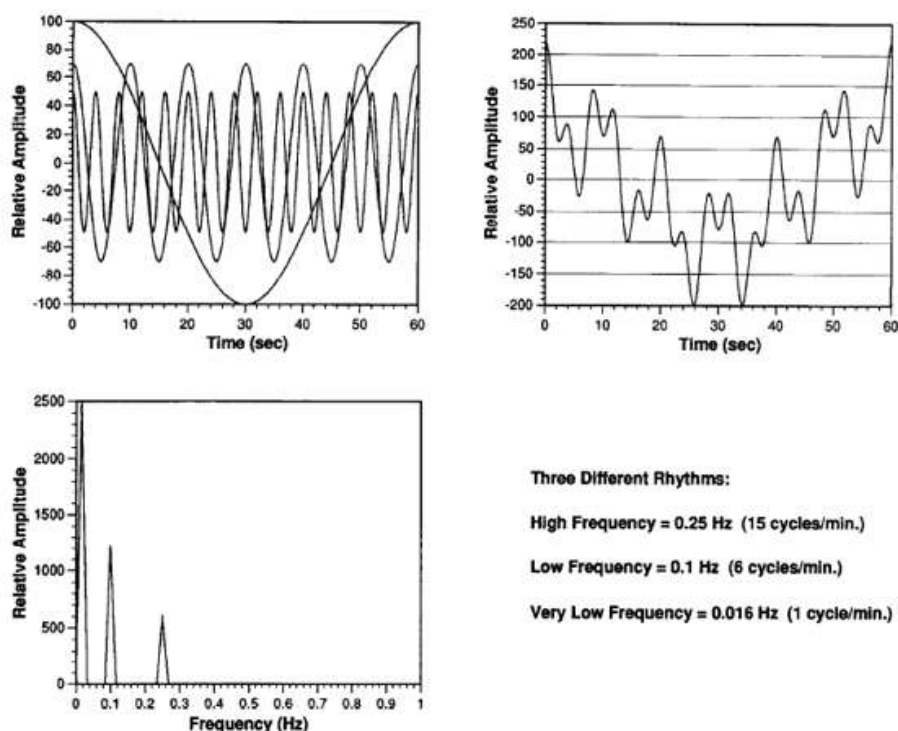


Figure 32 : Exemple d'analyse de Fourier.

Haut à gauche: une fréquence "haute" de 0,25 Hz (15 cycles par minute), une fréquence "basse" de 0,1 Hz (6 cycles par minute) et une fréquence "très faible" de 0,016 Hz (1 cycle par minute). Haut à droite : Signal qui résulte lorsque les fréquences (a) sont combinées. Bas à gauche : Résultat d'une analyse de Fourier sur le signal B. Extrait de ¹⁶⁷

La composante HF (Hautes Fréquences) (entre 0,15 et 0,40 Hz), semble refléter « l'arythmie du sinus respiratoire », et correspond en grande partie ou probablement exclusivement au SNP. Elle fournit des informations sur la réponse du nœud sino auriculaire à l'activité du SNP. Elle dépend fortement de la profondeur de la respiration, qui varie souvent d'un instant à l'autre d'une période d'enregistrement et qui doit être prise en compte pour une évaluation plus pertinente de l'équilibre autonome par la mesure de la VFC.

La composante BF (Basse Fréquence) (entre 0,04 et 0,15) correspond à des ondes vasomotrices. Il existe une controverse concernant l'interprétation de la composante BF. En effet, pour certains, elle est le marqueur de l'activité sympathique alors que pour d'autres, elle résulte de l'effet combiné des systèmes para et orthosympathiques. Grassi et al. ont montré que dans certaines études ¹⁶⁸⁻¹⁷¹ portant sur des patients CHF, le pouvoir de BF pouvait ne pas correspondre au Spill over de la noradrénaline, et aux résultats de la microneurographie ¹⁶².

Le ratio BF/HF est considéré par de nombreux auteurs comme un reflet plus juste de la balance sympathovagale.

La composante TBF (Très basses fréquences) (inférieures à 0,003Hz) : le rythme circadien représente une grande partie de leurs variations ¹⁵⁰

2.2.2.1 Enregistrement court/long

Les trois composantes spectrales principales se distinguent dans un spectre calculé à partir d'un enregistrement court de 2 à 5 minutes (Tableau 7).

Tableau 7: Définitions de certaines mesures du domaine spectral sur 5 min retenues ¹⁶⁴

Variable	Unité	Description	Gamme de fréquence
Puissance totale sur 5min	ms ²	Variance des intervalles NN sur un segment de temps	$\approx \leq 0,4$ Hz
TBF	ms ²	Puissance dans la gamme des très basses fréquences	$\leq 0,04$ Hz
BF	ms ²	Puissance dans la gamme des basses fréquences	0,04-0,15Hz
BF	nu	Puissance dans la gamme des basses fréquences en unité normalisée	
HF	ms ²	Puissance dans la gamme des hautes fréquences	0,15-0,4 Hz
HF	nu	Puissance dans la gamme des hautes fréquences en unité normalisée	
BF/HF		Ratio Basse fréquence/ haute fréquence	

L'analyse fréquentielle peut être réalisée sur des **périodes d'enregistrement plus longues** (24h) (Tableau 8). Le problème de la "stationnarité" est fréquemment discuté pour les enregistrements longs. L'analyse fréquentielle n'est pertinente que si les mécanismes responsables des modulations de la période cardiaque d'une certaine fréquence restent stables pendant toute la période d'enregistrement, ce qui n'est pas le cas des mécanismes physiologiques qui interviennent dans la modulation du rythme cardiaque comme le SNA ¹⁶⁴.

En plus des composantes HF et BF, certains paramètres, comme le spectre total ou la composante TBF, sont évalués avec plus de précision. Les composantes basses et hautes fréquences ne représentent qu'environ 5% de la puissance totale. La composante TBF, qui représente 95% de la puissance totale n'a pas de corrélation physiologique actuellement connue.

Il est possible de faire une analyse à partir de plusieurs périodes de 5 minutes issues de l'enregistrement des 24h (Tableau 8). La puissance spectrale des bandes hautes et basses fréquences est calculée par la moyenne de chaque période de 5 minutes.

Tableau 8: Définitions de certaines mesures du domaine spectral sur 24h ¹⁶⁴

Variable	Unité	Description	Gamme de fréquence
Puissance total	ms ²	Variance des intervalles NN sur 24h	≈ ≤0,4 Hz
VLF	ms ²	Puissance dans la gamme des très basses fréquences	0,003-0,04 Hz
BF	ms ²	Puissance dans la gamme des basses fréquences	0,04-0,15Hz
HF	ms ²	Puissance dans la gamme des hautes fréquences	0,15-0,4 Hz

Les unités de mesures :

Les composantes fréquentielles peuvent être exprimées dans différentes unités parmi lesquelles les unités absolues (ms^2) et les unités normalisées (n.u %) :

$$\text{LF ou HF norme (nu)} = (\text{LF ou HF (ms}^2\text{)}) * 100 / (\text{puissance totale (MS2)} - \text{VLF (ms}^2\text{)})$$

Les variations de la puissance totale influencent BF et HF dans la même direction. La normalisation permet de s'affranchir en grande partie de l'influence de ces variations sur les valeurs des composants BF et HF et ainsi de mettre en évidence une modification de la répartition fractionnée de l'énergie.

La représentation de BF et HF dans les unités normalisées évalue l'implication du SNS, et du SNP dans les cas où la puissance totale est différente, et permet de mettre en exergue le déplacement de l'équilibre sympathovagal.

Néanmoins, les unités normalisées doivent toujours être citées avec des valeurs absolues de la puissance BF, HF, afin de décrire complètement la répartition de la puissance dans les composantes spectrales ¹⁶⁴.

2.2.3 Avantages et limites de la mesure de la VFC

Stein et al. ont mesuré les indices VFC, chez des patients avec une IC chronique, à 2 semaines d'intervalle, et ont montré que les données des domaines temporel et fréquentiel, étaient stables au fil du temps chez ces patients¹⁷². De plus les indices de la variabilité du rythme cardiaque (VFC) se sont révélés être des mesures sensibles de l'implication du SNA ¹⁷³.

Les analyses sur de courtes périodes peuvent mener à une détection insuffisante des oscillations à très basse fréquence.

Les données obtenues sur un enregistrement de longue durée peuvent être biaisées par les conditions extérieures. Il est ainsi important de normaliser les situations environnementales lors de l'examen des données VFC ¹⁷⁴.

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

Outre le SNA, il existe de nombreux facteurs de confusion tels que : l'entraînement, l'âge, le sexe, la prise d'alcool, les pathologies respiratoires, les variations circadiennes du rythme cardiaque, la température, l'anémie ou les dysthyroïdies.

De plus, bien que les systèmes sympathiques fonctionnent sur une base réciproque, ils ne sont pas nécessairement « équilibrés » ¹⁵⁰.

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

3. Synthèse

Le système nerveux autonome est formé de deux branches, le SNS et le SNP qui agissent de concert pour harmoniser le fonctionnement des différents organes. Il est sous la dépendance du système nerveux central, de divers arcs réflexes qui permettent une régulation rapide du système cardio-vasculaire, tandis que le taux des hormones circulantes permet une régulation lente. Chez les patients IC, on observe une hyperactivité sympathique et une perte d'activité du système nerveux parasympathique. Ce déséquilibre est à l'origine d'une augmentation du taux de mortalité, de troubles rythmiques et d'intolérance à l'effort. Plusieurs travaux ont permis de définir des critères paracliniques en lien avec un pronostique péjoratif, permettant ainsi, de mieux cibler les patients les plus à risque.

Chapitre 3: Spécificités de l'entraînement aérobic chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique

1. Histoire :

Jusqu'à la fin des années 1980, l'exercice était largement contre indiqué chez les patients IC avec une altération de la FeVG, croyant qu'il pouvait être responsable d'une majoration du risque de morbi-mortalité ¹⁷⁵. Ce postulat reposait sur l'hypothèse que le repos diminuait la consommation en oxygène, les résistances artérielles périphériques, et le travail du cœur. Depuis, il a été largement montré que l'inactivité physique, fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, contribue à sa progression.

Williams et Braunwald écrivaient encore en 1988 : « La réduction de l'activité physique est essentielle pour les patients atteints de IC tout au long de leur parcours ». Tandis que Sullivan et al. montraient, dans une étude princeps, que les patients IC pouvaient obtenir un effet bénéfique significatif d'un entraînement par exercice régulier à long terme ¹⁷⁶, ce qui a été confirmé par de nombreuses autres études ^{82,177,178}

L'activité physique fait partie désormais des recommandations de grade IA ^{13,14,86,87}.

2. Protocole d'entraînement aérobic :

La prise en charge du patient IC emploie des protocoles variés d'entraînement qui diffèrent de par leur durée, leur intensité, l'intervalle de travail et de récupération. Il existe cependant, une volonté de les structurer et de les individualiser afin qu'ils répondent aux besoins de chaque patient.

La sélection d'une intensité optimale est un point essentiel dans l'objectif de potentialiser les bénéfices tout en limitant le risque de survenue de complications propres à l'entraînement. La

prescription du protocole est définie selon les critères FITT : Fréquence (nombre des sessions par semaine), Intensité (intervalle, continu), Temps (durée du protocole), Type (endurance, renforcement musculaire) et volume (dose, intensité). Les séances peuvent être supervisées ou non.

Piepoli conseille de déterminer le type de réentraînement à l'effort en fonction de l'âge, du niveau de sédentarité, du VO_2 max, ou du TM6 du patient ⁸⁶. Un algorithme est proposé ici pour guider les thérapeutes dans l'organisation d'un programme d'exercice en fonction de l'état clinique individuel et des besoins du patient (Figure 33).

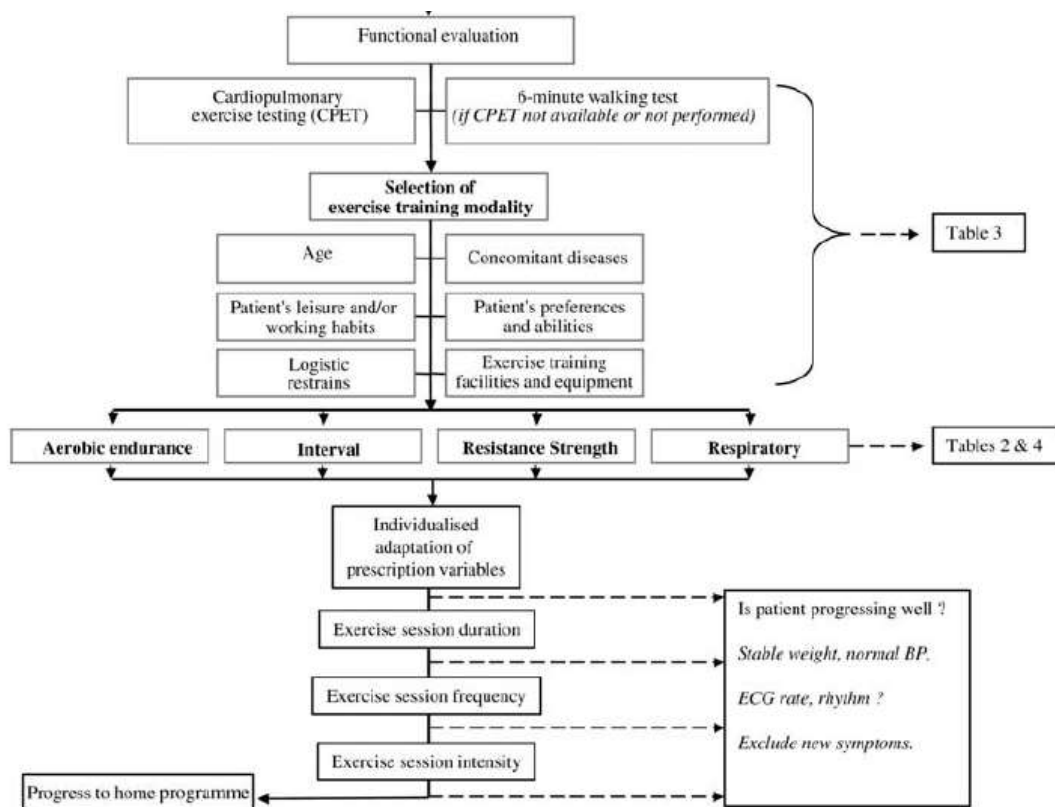


Figure 33: Guide théorique proposé par Piepoli pour adapter le type d'entraînement en fonction des conditions cliniques et des besoins individuels de chaque patient ⁸⁶.

Durée /fréquence :

La majorité des protocoles étudiés ont des programmes de réentraînement d'une durée de huit ou de douze semaines. La durée des séances devrait augmenter de façon progressive selon la tolérance des patients pour atteindre 30 minutes (Flynn et al. 2009; Davies et al. 2010). Chez les patients IC, sans risque de complication lors de l'exercice, l'entraînement pourrait débiter à 30 minutes avec une intensité modérée à la fréquence de 3 à 5 fois par semaine sans risque additionnel de complication ¹⁷⁹.

Une synthèse de 46 études portant sur le réentraînement chez l'insuffisant cardiaque a montré une fréquence d'entraînement hebdomadaire moyenne de 4 séances. Un protocole utilisant une durée d'entraînement plus courte peut être compensé par un nombre de séances hebdomadaires plus importantes, avec des résultats similaires en termes de capacité physique. Cependant à fréquence égale un entraînement sur une période plus longue est plus bénéfique ¹⁸⁰.

Intensité :

Un entraînement aérobic avec une intensité aussi faible que 40% du $VO_2\text{max}$ est efficace pour améliorer les capacités physiques chez les patients IC très déconditionnés ^{181,182}. Un exercice intense semble procurer des effets cardioprotecteurs plus importants et un meilleur contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires que ceux obtenus avec des intensités plus modérées ¹⁸³. Le choix de l'intensité peut impacter également le remodelage, les capacités aérobies, la fonction endothéliale et la régulation du SNA comme nous le verrons.

Les variables de référence pour déterminer l'intensité de l'entraînement sont multiples et varient selon les auteurs.

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire reste le gold standard pour le **choix de l'intensité**.

Elle peut être exprimée en :

- **Pourcentage du VO₂ max** ⁸⁶
- Fréquence cardiaque **premier seuil ventilatoire** ^{86,184}
- **Puissance maximale aérobie** ^{12,185,186}
- **Fréquence cardiaque maximale** ^{17,187}
- **Pourcentage de fréquence cardiaque de réserve** obtenu par la formule de Karvonen $[FC_{\text{repos}} + x \% (FC_{\text{max}} - FC_{\text{repos}})]$ ^{188,189}, à noter que cette dernière doit être adaptée chez le patient sous β -bloquant¹⁹⁰.

A noter que Meyer et al., dans une lettre à l'éditeur faisant suite à l'étude de Munk et al. ¹⁹¹ ne recommandent pas l'utilisation de la fréquence cardiaque pour définir l'intensité de l'entraînement chez les patients coronariens et pensent plus pertinent de définir l'intensité du travail ou la vitesse d'exercice en fonction d'un % déterminé de la VO₂max ¹⁹².

- **Pourcentage de la capacité d'exercice maximale à court terme (MSEC)** déterminée par un test de ramp, ayant l'avantage de s'adapter à chaque patient et à sa progression ¹⁹³.
- Fonction de **l'appréciation « subjective »** de l'effort par le patient avec une cotation sur l'échelle de Borg, qui montre une correspondance avec des pourcentages de FCmax et VO₂max. ⁸⁶.

2.1 Protocole d'entraînement continu d'intensité modéré :

Piepoli et al. recommandent de débiter à une intensité de 40 à 50%, en l'augmentant jusqu'à 70 à 80% du pourcentage de VO₂ max ou VO₂R ⁸⁶.

L'entraînement aérobic continu est la forme la mieux décrite et son protocole est le plus homogène. Il est mené généralement à une intensité de 50 à 80% de la capacité d'exercice ⁸⁸, lui permettant d'être poursuivi sur une durée de 45 à 60 minutes ⁸⁶.

Présentation d'un modèle d'adaptation de protocole MICE selon l'intensité, la durée et la fréquence hebdomadaire des séances (Figure 34).

Stage	Aim and intensity	Duration	Frequency
Initial	Low intensity, i.e.: 40–50% $\dot{V}O_{2max}$ 60% HR_{max} 40% HRR Below 1st VAT RPE < 11	Starting with 5 minutes (in the exercise phase) and progress up to 10 minutes	Minimum: 3–5 days per week Target: daily
Improvement	Gradually increase the exercise intensity from low to moderate up to target values, depending on exercise tolerance and clinical status 50, 60, 70 (80%) $\dot{V}O_{2max}$ 65, 70, 75 HR_{max} 45, 50, 55, 60% HRR 1st to 2nd VAT RPE 12–14	Gradually prolong the exercise training from 10 to 20 (up to 30–45) minutes	Minimum: 3–5 days per week Target: ≥ 5 days a week
Maintenance	Long-term stabilization of the exercise intensity and exercise duration achieved during the improvement stage; gradually increase exercise duration and frequency and thereafter intensity	Gradually prolong the exercise training from 20–45 (up to >60) minutes, if tolerated	Target: most days a week

HR, heart rate; HRR, heart rate reserve; RPE, rate of perceived exertion; VAT, ventilatory (anaerobic) threshold.

Figure 34: Adaptation du protocole d'entraînement aérobic chez les patients présentant une pathologie cardio-vasculaire ¹⁹⁴
Fréquence cardiaque (HR); fréquence cardiaque de réserve (HRR) ; taux d'effort perçu (RPE)

2.2 Protocole d'entraînement par intervalle :

Un entraînement par intervalle consiste typiquement en des périodes de deux à quatre minutes ^{17,187–189,195}, à haute intensité élevée (80 à 90% du pic de $\dot{V}O_2$) suivie par une récupération active de durée similaire (40 à 50% du pic de $\dot{V}O_2$), ou passive.

De plus en plus d'auteurs évaluent des protocoles utilisant des intervalles courts de 30 secondes, à haute intensité, suivies de 30 à 60 secondes de récupération passive ou d'intensité faible ^{12,196–200}.

Guiraud et al. ont montré, parmi quatre protocoles HIIT, que celui qui combinait des intervalles de 15 secondes à 100% de la PMA entrecoupés de récupération passive, semblait être mieux toléré avec un temps passé au-dessus du 80% de la VO_2 max¹⁸⁵.

Meyer en 2012, comparaient trois types de protocoles différents par la durée d'exercice et la modalité de récupération. **Le protocole combinant des intervalles courts (30 secondes, 100% PMA) et une récupération passive apparaissait comme étant supérieur** aux deux autres avec une meilleure tolérance permettant une plus grande répétition d'exercices et une durée totale d'exercice plus longue¹⁸⁶.

Le protocole d'entraînement de type HIIT doit prendre en compte la sévérité de la pathologie, les comorbidités du patient, son degré de déconditionnement. La présence de ces critères peut conduire à débiter la prise en charge par un protocole de type continu pendant 8-10 sessions, avant de commencer HIIT²⁰¹.

3. Les effets de l'entraînement

L'entraînement aérobic peut avoir un effet favorable sur l'ensemble des domaines responsables de l'intolérance à l'effort. En effet, il peut agir tant au niveau central (fonction cardio-respiratoire) que périphérique (fonction endothéliale et musculaire). Il permet aussi un meilleur équilibre autonome. In fine, il abaisse la morbi-mortalité, les anomalies rythmiques, améliore les capacités d'exercice et fonctionnelles et la qualité de vie des patients.⁸²

3.1 Effet de l'entraînement sur la morbi-mortalité

Alors qu'il semble exister un consensus sur l'effet de l'exercice sur le taux de ré hospitalisation des patients IC, son effet sur le risque de mortalité reste discuté. Plusieurs études ont rapporté une tendance à la diminution de la mortalité^{178,202}. Taylor et al. ont

observé que l'exercice intégré dans un programme rééducatif ne réduit pas le risque de mortalité toutes causes confondues pour des suivis inférieurs à un an ⁷. Malgré un suivi plus long (2,5ans), un grand essai multicentrique ayant suivi 2331 patients IC, n'a pas mis en évidence de diminution significative de la mortalité toutes causes confondues avant ajustement sur les facteurs pronostiques ¹⁷⁹.

3.2 La qualité de vie, signes fonctionnels et troubles cognitifs

L'effet bénéfique de l'exercice sur la qualité de vie des patients a été démontré dans plusieurs revues de la littérature ou méta-analyses, ^{203,204}, indépendamment du degré de dysfonction du ventricule gauche, du type de réentraînement à l'effort, de la durée du suivi ou de la qualité de l'étude ²⁰⁴.

L'entraînement permet l'amélioration des symptômes cliniques, comme la gêne respiratoire, la fatigue et facilite les activités de la vie quotidienne ²⁰⁵. L'amélioration fonctionnelle a pu être objectivée par l'augmentation du périmètre de marche (46,2mètres) lors du test de six minutes ¹⁷⁸.

L'entraînement aérobie a montré sa capacité à améliorer les fonctions cognitives ²⁰⁶. Les mécanismes physiopathologiques impliqués restent obscurs bien que certaines hypothèses semblent se dégager.

Les effets de l'entraînement sur les aspects cognitifs ont été largement explorés chez les patients présentant une lésion cérébrale et nous pouvons faire l'hypothèse que certains mécanismes sous-jacents sont communs aux deux pathologies.

Ainsi, dans une population de patients présentant une lésion cérébrale, l'entraînement aérobie engendrait une augmentation de la perfusion cérébrale ²⁰⁷, qui pourrait favoriser la neuroplasticité et la neurogenèse et à son tour, le fonctionnement cognitif.

3.3 Capacité d'exercice

De nombreuses revues systématiques de la littérature et méta-analyses de petites études ont montré que l'entraînement physique améliorait les capacités ventilatoires en influant tant sur les mécanismes centraux que périphériques.

Ainsi la VO_2 max, variable représentative de la capacité d'exercice, est majorée en moyenne de 17% ¹⁷⁷. Dans la revue Cochrane de Rees et al, la VO_2 max s'améliorait de 2,16ml/kg/min, la durée du test d'effort de 2,38 minutes, et la puissance maximale de travail après entraînement ²⁰⁸. La modalité de protocole semble influencer sur l'amélioration des capacités aérobies. Ainsi, les performances sont d'autant meilleures que le programme est intense et prolongé ²⁰⁸. De manière similaire, l'entraînement par intervalle semblait plus profitable qu'un entraînement continu (une différence de 2,14ml O₂/kg/min, 95% d'intervalle de confiance 0,66 à 3,63) ²⁰⁹.

3.4 Mécanismes physiopathologiques

3.4.1 Amélioration de la balance sympathovagale

Coats et al. ont été les premiers à signaler que l'exercice entraînait des changements importants dans l'équilibre de la balance neuro-végétative ²⁰⁵, ce qui a été rappelé dans une revue systématique s'attachant à une population de patients IC²¹⁰. Ces résultats laissent espérer un effet bénéfique de l'exercice sur la diminution de la susceptibilité aux arythmies létales des patients IC.

Les mécanismes physiologiques expliquant l'effet bénéfique de l'exercice sur l'amélioration de la balance sympathovagale sont nombreux et les données les concernant parcellaires. L'effet de l'exercice sur la modulation du SNA par l'exercice pourrait passer en partie par la diminution de l'angiotensine II ²¹¹. De plus l'augmentation de l'oxyde nitrique pourrait être un autre médiateur potentiel ²¹². Ces mécanismes jouent de concert pour améliorer la tolérance à l'effort chez ces patients (Figure 35)

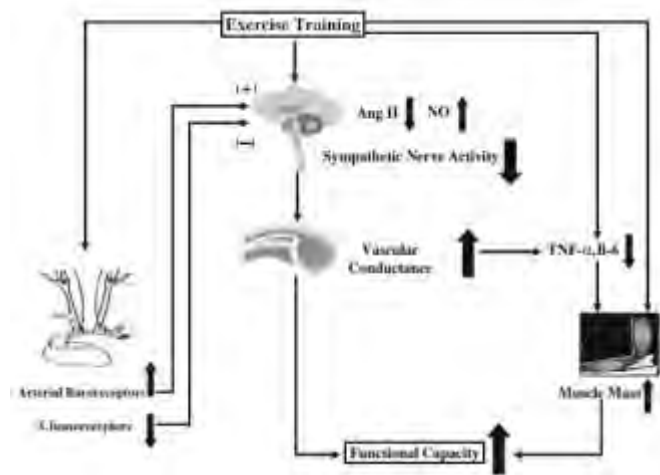


Figure 35: Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure ⁷⁰

Si les mécanismes précis de l'effet de l'entraînement sont incertains, il est constaté une baisse de l'hyperactivité sympathique, mesurée par microneurographie ^{213,214}.

Il est à noter que l'hyperactivité sympathique est au moins partiellement réversible chez les patients IC entraînés dont le profil se rapproche des sujets sains ²¹⁵ (Figure 36).

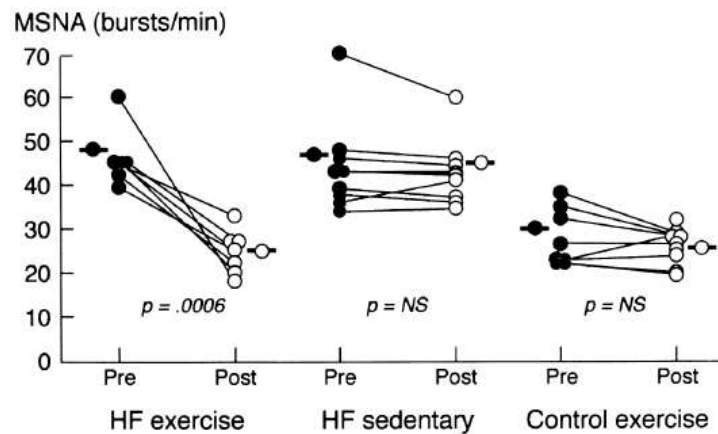


Figure 36: L'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA) avant et après exercice chez des patients IC entraînés, chez des sujets sédentaires, et chez des sujets sains ²¹⁵.

3.4.1.1 Fréquence cardiaque de récupération

Une diminution tardive de la fréquence cardiaque à l'arrêt d'un exercice maximal, est un facteur de risque indépendant de mortalité. Elle témoigne, au moins en partie, d'une diminution du tonus vagal. Elle est définie par une diminution de moins de 12 battements par minute, mesurés pendant 2 minutes, à l'arrêt de l'exercice maximal ²¹⁶.

Myers et al, ont observé chez les sujets IC entraînés, une récupération de la fréquence cardiaque plus rapide comparée à celle du groupe témoins recevant des soins habituels, Figure 37 ⁸.

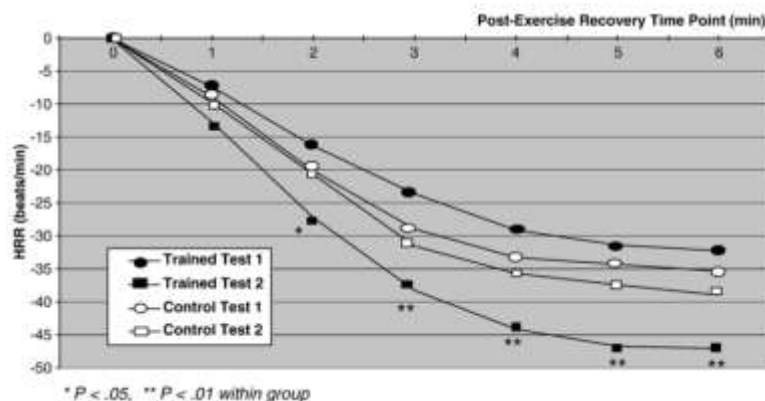


Figure 37: Effet de l'entraînement aérobie sur la récupération de la fréquence cardiaque après l'effort maximal chez les patients avant et après leur prise en charge ⁸.
Fréquence cardiaque de récupération(HRR)

L'effet de l'intensité de l'entraînement et de sa modalité (Intervalle ou continu) sur la décroissance de la FCR n'a été que peu répertorié dans les études. Si l'entraînement par intervalle semble plus susceptible de majorer la vitesse de récupération de la fréquence cardiaque au vu de ses effets sur le SNA, ceci n'a pas été confirmé par l'étude de Dimopoulos et al. qui ont conclu que l'intensité modérée de l'exercice continu augmentait la décroissance de la fréquence cardiaque précocement à la fin de l'exercice de 61% alors, qu'il n'y avait pas de différence significative après l'exercice à intervalle de haute intensité ¹⁹⁷.

3.4.1.2 Variabilité sinusale

L'entraînement aérobic avait un effet bénéfique et significatif sur la restauration du tonus vagal comme observé par l'analyse dans le domaine fréquentiel comme temporel.

Dans le domaine fréquentiel

La restauration du tonus vagal après IDM est plus rapide lorsque l'on associe à un traitement par β -bloquant un entraînement aérobic, comparativement au patients traité par β -bloquant seul, avec une réduction de 18% du rapport BF / HF pendant la respiration contrôlée (20 respirations / min) ²¹⁷.

Chez les patients IC, après exercice, un glissement du spectre des fréquences au profit des basses fréquences a été retrouvé (augmentation de 26% des BF, et diminution de 32% des hautes fréquences) ²⁰⁵.

Quand on s'attache à l'évolution des hautes et basses fréquences sur le nyctémère à l'aide du Holter ECH des 24H, les patients entraînés ont des profils qui se rapprochent des sujets sains (Figure 38 ²¹⁸).

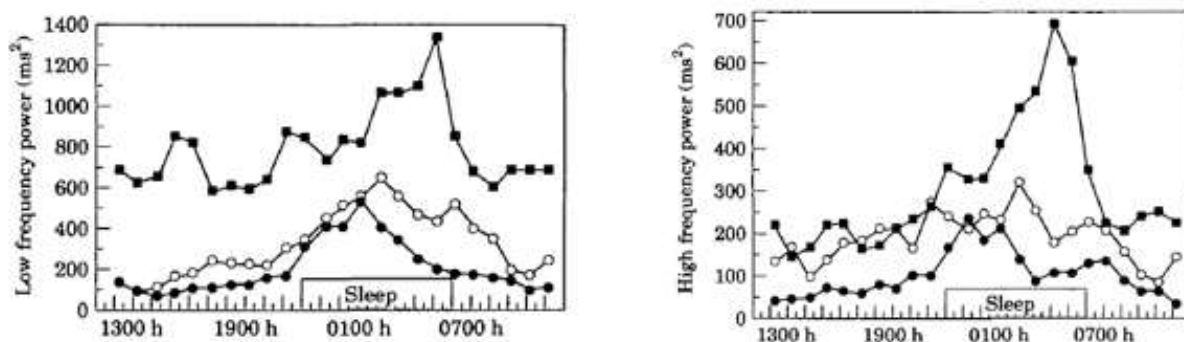


Figure 38: Evolution dans le domaine fréquentiel sur 24h ²¹⁸

Évolutions des basses (à gauche) et des hautes fréquences (à droite) sur 24h. Carré, sujet sain ; Rond blanc, sujets IC entraînés ; Rond plein, sujets IC déconditionnés

Dans le domaine temporel

L'entraînement à l'effort aérobie améliore de façon significative la variabilité sinusale (augmentation du SDNN et du RMSSD) par rapport au groupe contrôle (+15,46 vs +2,37 ms, $p = 0,016$ et +17,53 vs +1,69 ms, $p = 0,003$, respectivement)⁹. Il est aussi noté une augmentation du SDNN qui était corrélée au taux survie, au suivi de 87 mois ¹¹.

Comme nous l'aborderons de façon plus détaillée, une seule session d'un entraînement intermittent à haute intensité semble plus salubre qu'une seule session d'un entraînement continu pour diminuer les hautes fréquences, le ratio BF/HF avec un impact favorable au plan rythmique ¹². Cet effet ne semble pas se pérenniser sur une période plus longue que 24 semaines, après un entraînement par intervalle avec une intensité plus modeste (20–30% PMA) ¹⁸⁴.

3.4.1.3 La normalisation des boucles réflexes

Cette amélioration de la balance végétative au repos est associée à une amélioration des différents réflexes végétatifs impliqués dans la régulation du SNA cardio-vasculaire. Ainsi les anomalies relevées sur les arcs réflexes sont améliorées par l'exercice aérobic. C'est notamment le cas du baroréflexe dont la sensibilité se majorait de 74 %, après 6 mois d'entraînement aérobic chez 12 patients IC, dans l'étude de Pietila et al. ²¹⁹, de plus, l'entraînement prévient la détérioration et le contrôle du baroréflexe artériel de MSNA (ABRMSNA) ²²⁰.

L'activation des ergo-récepteurs après l'entraînement est moindre, du fait d'une amélioration du métabolisme musculaire et donc d'une diminution de la production de lactates ²²¹.

De manière similaire, l'entraînement normalise le chémoréflexe au niveau du bulbe carotidien chez le rat ²²².

3.4.1.4 Taux de NAD plasmatique

Le lien entre le taux de catécholamines plasmatiques et le mauvais pronostic des patients IC, suscite l'intérêt croissant des chercheurs. De nombreuses études ont étudié les changements dans le plasma des niveaux de catécholamine après les programmes d'entraînement en IC et ont montré une réduction des catécholamines plasmatiques. Elles pourraient varier de 16 à 52% au repos, selon les études ^{181,223,223-226}. L'ampleur de la variation des taux de catécholamines plasmatiques serait un meilleur prédicteur de mortalité de cause cardiaque que le dosage du NT pro BNP ²²⁷.



Figure 39: Mécanismes induits par l'entraînement à l'exercice sur l'excitation sympathique dans l'insuffisance cardiaque ²²⁸

En synthèse, l'entraînement réduit l'hyperadrénergisme avec rééquilibrage de la balance neuro-végétative, associée à une augmentation de la variabilité sinusale.

3.4.2 Fonction Endothéliale

Dans la littérature, un nombre croissant d'études s'accorde pour montrer le rôle favorable de l'entraînement sur la dysfonction endothéliale, ²²⁹⁻²³¹ qui est directement corrélée au pic de VO_2 ²²⁹.

Le traitement pendant 6 mois par du Carvedilol n'a pas permis d'améliorer le flux sanguin musculaire ni le pic VO_2 , chez les patients atteints d'IC ²³², ce qui est un argument supplémentaire à l'intérêt de l'entraînement à l'effort pour compléter l'arsenal thérapeutique.

L'entraînement diminue les résistances périphériques au repos et à l'exercice, en lien avec une diminution de l'hyperactivité orthosympathique, mais aussi par une réduction de la dysfonction endothéliale, dont l'oxyde nitrique est un des principaux médiateurs, améliorant ainsi la perfusion musculaire. Selon Linke et al, cet impact ne semble pas se limiter aux

territoires musculaires entraînés, mais diffuse aussi à l'ensemble de l'arbre artériel par voie systémique ²³³. Ce qui, par contre, n'a été confirmé par d'autres auteurs ^{230,234}.

Au niveau cellulaire, l'entraînement réduit l'apoptose des cellules endothéliales ²³⁵, et accroît le nombre et la fonction de leurs cellules pro génitrices ²³⁶.

L' arginine est un acide aminé précurseur de l'oxyde nitrique et sa supplémentation permet une amélioration de la dysfonction endothéliale dans les pathologies cardio-vasculaires, ou chez les patients hypertendus ²³⁷. L'association de l'exercice physique et de l'arginine par voie orale, pourrait participer à la correction du dysfonctionnement endothélial chez l'insuffisant cardiaque chronique ²³⁸.

Les résultats de l'effet de l'exercice de forte intensité sur la fonction endothéliale sont controversés. Alors que Wisløff et Isaksen observent une augmentation de la FDM dans le groupe HIIT (175 et 15% respectivement) ^{17,239}, d'autres ne retrouvent pas de changement après l'entraînement ²⁴⁰⁻²⁴². L'association d'un protocole de renforcement musculaire à ce type d'entraînement pourrait apporter des bénéfices supplémentaires en périphérie, que ce soit sur l'activité des chémorécepteurs, ou sur la fonction endothéliale ²⁴³.

3.4.3 Remodelage cardiaque et arythmies

3.4.3.1 Le remodelage

Les effets de l'entraînement physique sur la fonction ventriculaire gauche et le remodelage restent controversés.

En 2007, une méta analyse regroupant 14 études, 812 patients, indiquait que l'entraînement aérobie augmentait la fraction d'éjection du ventricule gauche chez 538 patients, de 2,59%, et

diminuait le volume de fin de systole et de fin de diastole chez 371 patients (-12,9 et -11,5 respectivement) ²⁴⁴.

Les effets de l'entraînement peuvent varier, selon son type avec un bénéfice plus marqué pour les protocoles utilisant une modalité par intervalle ²⁴⁵ et selon l'intensité, sur la fraction d'éjection du ventricule gauche ^{17,246}, les pressions de remplissages, les indices diastoliques du ventricule gauche^{17,241,247}.

A l'inverse, plusieurs auteurs ne retrouvaient pas d'effet ^{188,189,240,248}, sans qu'un lien avec le type de protocole, les caractéristiques initiales des patients, aient pu permettre de comprendre les divergences dans les résultats des études.

Quoi qu'il en soit, aucune étude n'a présenté une dégradation de la fonction ventriculaire au décours même de l'exercice ²⁴⁹, ni à la suite d'un protocole d'entraînement quel que soit sa durée, et les modalités de ces protocoles ^{244,245,250}.

L'effet de l'exercice sur la fonction systolique du VG, peut être indirectement exploré par le dosage du Brain Natriuretic peptide ou de sa portion N terminale. Celui-ci pouvait être diminué après entraînement, passant de 23 % à 32% pour le NT ProBNP selon les études ^{226,251}. Smart et al. arrivaient à la même conclusion à l'issue d'une revue systématique présentant des résultats plus spectaculaires avec une diminution de plus de 50% de NT pro BNP ²⁵².

3.4.3.2 Les arythmies

L'hyperactivité sympathique chez les patients IC engendre un risque accru de tachycardie ventriculaire assombrissant leur pronostic. La rééquilibration de la balance neuro-végétative peut être restaurée par le réentraînement à l'effort ^{205,218,253}.

L'exercice physique tend ainsi à diminuer le risque rythmique responsable de décès d'origine cardiaque ^{202,254} en réduisant la dispersion pathologique de la repolarisation ventriculaire ²⁵⁵.

Il semble que l'intensité de l'exercice joue un rôle sur le plan rythmique, comme nous le reverrons dans le chapitre suivant comparant l'effet de deux protocoles d'entraînement. Ainsi, l'entraînement HIIT, par son action sur le SNA a tendance à réduire le nombre d'extrasystoles ventriculaires ($P < 0,01$), et ce de façon plus importante que dans le groupe continu ¹².

In fine, l'exercice physique aérobic régulier peut apporter une solution non pharmacologique afin de prévenir le risque de décès ²⁵⁶.

3.4.4 Les muscles : métabolisme oxydatif et histologie

Sur le plan musculaire, l'entraînement physique augmente les capacités oxydatives des fibres musculaires. Des biopsies du muscle vaste latéral, réalisées en début puis au décours d'un réentraînement aérobic sur cycloergomètre à 70% de la fréquence cardiaque maximale, montraient une augmentation de la densité en mitochondries de 20%, et en corollaire une diminution de la production de lactates pour des efforts sous maximaux. Ces changements dans le métabolisme oxydatif semblaient indépendants des changements de la perfusion des muscles squelettiques ²⁵⁷.

Néanmoins, les patients bénéficiant d'un programme d'entraînement présentaient également une augmentation du débit sanguin local ²⁵⁷, s'expliquant par l'augmentation de la densité capillaire ²⁵⁸, et par la diminution des résistances périphériques ²⁵⁹.

Grâce à l'exercice, le muscle réorientait son métabolisme énergétique vers le métabolisme aérobic, avec une diminution de la déplétion en phosphocréatine, une augmentation de sa resynthèse lors de la récupération, ainsi qu'une augmentation de l'adénosine triphosphate ²⁶⁰.

1. Morphology	↑ Cross sectional area
2. Function	↑ Peak work rate ↑ Strength ↑ Endurance ↓ Fatigability
3. Blood flow	↑ Leg oxygen delivery ↓ Leg vascular resistance ↑ O ₂ arterio-venous differences
4. Metabolism	↑ Oxidative metabolism ↑ Adenosine triphosphate re-synthesis ↓/↔ Anaerobic metabolism ↓ Lactate accumulation, acidosis ↓ Phosphocreatinine depletion
5. Ultrastructural	↑ Mitochondria size ↑ Aerobic enzyme activity ↑ Fibre size ↑ Capillary density ↑ Endothelium function ↑ NO release

Figure 40: Effet de l'exercice physique sur le muscle squelettique ²²¹

Sur le plan structurel, l'entraînement aérobie augmente la taille des deux types de fibres ¹⁸¹ et conduit à une réversibilité du passage des fibres lentes de type 1 vers les fibres de type 2 ^{257,261}.

Un stimulus plus intense apporté par un entraînement à haute intensité par intervalle engendrerait des adaptations physiologiques dans les muscles squelettiques plus importantes, avec un niveau plus élevé de protéine PGC 1 α , témoin de la biogenèse mitochondriale, et un taux de recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique augmenté comparé à un entraînement d'intensité modérée ¹⁷. De la même manière, ce type d'entraînement, diminuerait l'hypertrophie des cardiomyocytes et majorerait la fonction contractile de ces cellules ²⁶².

L'intensité de l'exercice améliore la capacité maximale aérobie et la fonction musculaire :

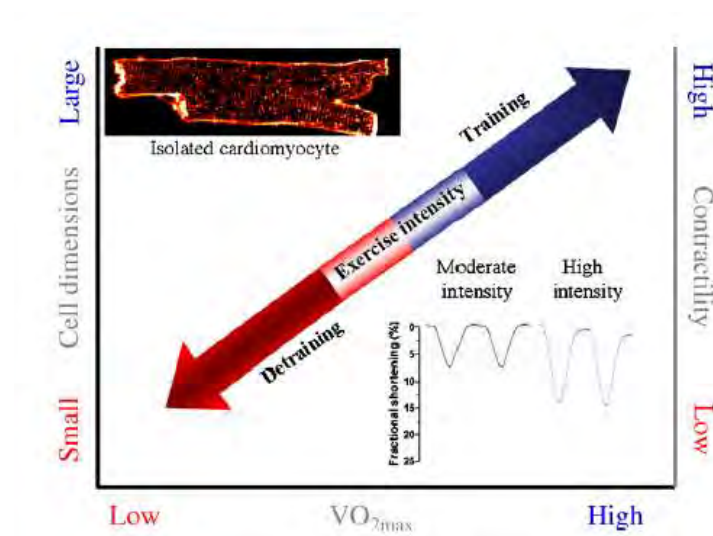


Figure 41: Effet de l'intensité de l'exercice sur l'amélioration de la VO_{2max} et sur la fonction et la structure des myocytes ²⁶³

3.4.5 Anomalies ventilatoires

L'effet de l'exercice sur la réponse ventilatoire est en grande partie dû à une réduction de l'accumulation de lactates sanguins, accompagnée d'un retard du seuil ventilatoire anaérobie

²⁶⁴

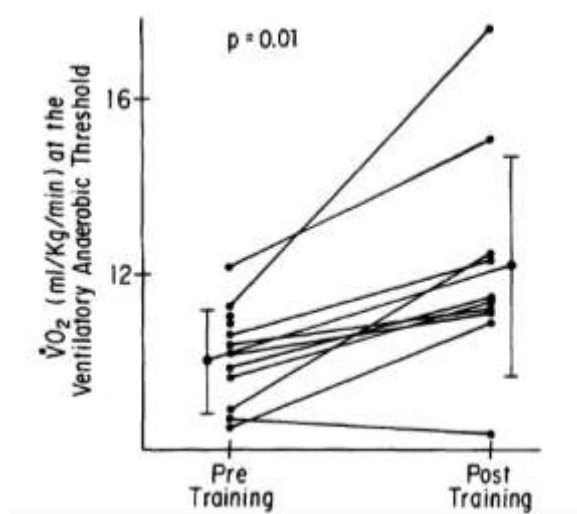


Figure 42: changement du seuil ventilatoire anaérobie après entraînement ²⁶⁴

Une réduction de la pente VE / VCO₂ a été retrouvée dans plusieurs études allant de 6 à 23% chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique après un programme d'entraînement.

Ainsi, Coats et al. ont montré une amélioration de l'efficacité ventilatoire (pente VE / VCO₂, pré = 38 ± 4 vs post-formation = 34 ± 3 unités, $p < 0,05$) chez les patients IC après 8 semaines d'entraînement, ainsi qu'une diminution de la ventilation minute ²⁰⁵. D'autres parts, les résistances artériolaires sont moindres après entraînement, et la diffusion alvéolo-capillaire meilleure ²⁶⁵. En soutenant cette notion, Van Laethem et al. ont montré une ventilation plus efficace pendant l'exercice après un entraînement de 6 mois, explorée par la pente d'efficacité de l'absorption en oxygène (OUEST) qui inclut les facteurs cardio-vasculaires et périphériques, mais aussi les facteurs pulmonaires, et qui est un indice sensible pour objectiver les effets de l'exercice ²⁶⁶.

En outre, Piepoli et al. ont démontré, une atténuation de l'activation de l'ergo-réflexe associée à une diminution de 57,6% de la réponse ventilatoire pendant l'exercice chez les patients atteints de IC ⁵⁸.

Concernant les mécanismes centraux, l'entraînement améliore le débit cardiaque chez les patients IC. A cet égard, Coats et al. ont observé après 8 semaines d'exercice, une augmentation du débit cardiaque lors de l'exercice sous maximal, comme à l'acmé de l'effort, associé de façon conjointe à une réduction significative des résistances périphériques ²⁰⁵. On peut imaginer que ce mécanisme pourrait influencer les mécanismes périphériques en améliorant la perfusion des muscles périphériques et en limitant l'activation de l'ergoréflexe.

Après un entraînement aérobie sur tapis ou sur rameur-tapis de marche, associé à du renforcement musculaire segmentaire, il a été montré une amélioration de l'endurance musculaire respiratoire ce qui a contribué à une augmentation de la capacité d'exercice ²⁶⁷.

3.4.6 Effets hormonaux

L'hyperactivité neuro endocrine est associée à un mauvais pronostic. L'entraînement par exercice de 16 semaines entraînait une diminution, au repos, des niveaux d'angiotensine, d'aldostérone, de vasopressine et de peptide natriurétique auriculaire (26%, 32%, 30%, 27% respectivement) ²⁶⁸. D'autres auteurs ont observé une tendance à la décroissance de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone après entraînement sans parvenir à des résultats significatifs ²²⁶.

3.5 Synthèse

L'activité physique a largement démontré ses bénéfices dans l'insuffisance cardiaque, et est encouragée par les sociétés savantes. Elle permet ainsi de diminuer la morbidité due à la pathologie, d'améliorer la qualité de vie, les capacités fonctionnelles, cognitives et physiques des patients. Les protocoles d'entraînements sont divers et les recommandations sur leur modalité restent vagues. Le protocole continu est le plus largement utilisé, mais depuis une décennie, l'entraînement intermittent a fait preuve de son efficacité et parfois de manière plus importante que dans le groupe continu.

4. Synthèse bibliographique des études comparant l'effet d'un entraînement HIIT vs MICE

15 études randomisées prospectives, dont une multicentrique, qui avaient comme objectif de comparer les effets d'un entraînement continu à ceux d'un entraînement intermittent dans une population d'IC, ont été sélectionnées dans la littérature. Au total, 570 patients IC, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche aux alentours de 40%, ont été évalués au cours de ces 15 études. Leur âge moyen était d'environ 60 ans à l'exception de l'étude de Wisløff et al. en 2007 qui s'intéressait à une population de patients plus âgés en moyenne de 75,5 ans ¹⁷.

4.1 Protocole d'entraînement groupe HIIT et groupe MICE

Les protocoles d'entraînement des groupes HIIT et MICE, ainsi que les critères d'évaluation et les résultats principaux sont reportés dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9: Protocole d'entrainement groupe HIIT et groupe MICE

AUTEUR DATE	POPULATION N Age FeVG NYHA	Durée/ fréquence Modalité	Protocole HIIT		Protocole MICE		critères d'évaluation	Résultats
			Durée work (s)/ récup (s)	Intensité work/ récup	Durée work	Intensité work		
Wisløff 2007 ¹⁷	N27 Age :75,5 FEVG 29%	12 semaines 3/sem (2 supervisés) TM	240/180	90 – 95% F _c max / 50 – 75% F _c max	47 min	70 – 75% F _c max	EE	VO ₂ +46%* SA +3%*
							ETT	FeVG +35% LVEDV -18%* LVEVS -25%* Fonction diastolique*
							Pro BNP	-40%*
							Qualité de vie : Mac New	+1,32*
							Biopsie musculaire	PGC 1α +47%* Recapture Ca ²⁺ + RS+60%*
							FMD	+175%*
Normandin 2013 ¹⁹⁸	N20 Age 61 FeVG 26% NYHA I, II, III	1xHIIT et 1xMICE en cross-over cycling	30/30	100% PMA / 0	22min	60%PMA	EE	EE NS
							BNP	NS
							MLWHFQ	NS
Smart 2012 ²⁴²	N23 Age 60ans FeVG 30% NYHA II,III	16semaines 3/sem cycling	60/60	70% VO ₂ / 0	30min	70% VO ₂	EE	VO ₂ +21% VE/VCO ₂ -15%
							ETT	NS
							FMD	NS
							MLWHFQ	NS
Roditis 2006 ¹⁹⁶	N21 Age 60ans FEVG 30% NYHA I,II,II	36 sessions 3/semaine cycling	30/30	Sur 3 mois 100% - 120% PMA / 0	40min	Sur 3 mois 50% -60% PMA	EE	VO ₂ +8% PMA +13, 6%

AUTEUR DATE	POPULATION N Age FeVG NYHA	Durée/ fréquence Modalité	Protocole HIIT		Protocole MICE		critères d'évaluation	Résultats
			Durée work (s)/ récup (s)	Intensité work/ récup	Durée work	Intensité work		
Dimopoulos 2006 ¹⁹⁷	N29 Age 60,5 FeVG 32 NYHA I,II,III	36 sessions 3/semaine cycling	30/30	Sur 3 mois 100%- 120% PMA/ 0	40min	Sur 3 mois 50% -60% PMA	EE	VO ₂ max +8% PMA +21% *
Freyssin 2012 ²⁰⁰	N26 Age 54ans FeVG <40%,	8 semaines 6/sem + Gym & aquagym *HIIT: cycling *MICE: 1/2 cycling, 1/2 TM	30/60	50 à 80% MSEC /0	45min	SV1	EE	VO ₂ max + 27% Pouls d'O ₂ : +18% Temps SV1 : +111%*
							TM6	+ 12%
Fu 2013 ¹⁹⁵	N45 Age 67ans FE 38%, NYHA II,III	12 semaines 3/semaine cycling	180/180	80% VO _{2max} (80% HRR°) / 40% VO _{2max} (40% HRR)	30min	60% VO _{2max} (60% HHR)	EE	VO ₂ max + 27%* VE/VCO ₂ : -14% OUEST -25%*
							BNP	-50%*

AUTEUR DATE	POPULATION N Age FeVG NYHA	Durée/ fréquence Modalité	Protocole HIIT		Protocole MICE		critères d'évaluation	Résultats
			Durée work (s)/ récup (s)	Intensité work/ récup	Durée work	Intensité work		
Iellamo 2013 ¹⁸⁹	N20 Age 60ans FE <40% NYHA II,III	12 sem, 2/sem augmentation de 1/sem toutes les 3sem TM	240/180	75—80% HRR/ 45- 50% HRR	45min	45-60% HRR	EE	VO ₂ max:+20% SA +17% VE/VCO ₂ : -6,6%
							ETT	LVEDD -3%
Benda 2015 ²⁴⁰	N20 Age 64ans FeVG 38% NYHA II,III	12 semaines 2 /sem Charge de travail augmenté petit à petit cycling	60/150	90% PPo/ 30% PPo	30min	60- 75%PMA	EE	Pouls O ₂ : + 10% PMA +12,7%
							ETT	
							SF36	Amélioration Item : Physical Function
							MLWHFQ	NS
Ellingsen 2017 ¹⁸⁷	N 231 Age 60ans FeVG 29% NYHA II,III,	12 semaines 3/sem Cycling, TM	240/180	90-95% FCmax	47min	60-70% FCmax	FMD	NS
							EE	NS
							ETT	NS
							BNP	NS
Guiraud 2013 ¹²	N18 Age 53ans FeVG 33% NYHA I,II,III	1 session cycling	30/30	100% PMA	22min	60% PMA	Echelle de qualité de vie	NS
							VFC	PVC -68,2%* SalvesV -69 %* HFp (Nu%) +37%* BFp (Nu%) -0,89%* BF/HF -13%*
Iellamo 2014 ²⁶⁷	N 36 Age 68ans FeVG< 40% NYHA I,II,III	12 semaines 3/sem TM	240/180	75-80% HRR	30-45min	45- 60%HRR	EE	+ 20%
							ETT	NS
							Echelle de qualité de vie	NS

AUTEUR DATE	POPULATION N Age FeVG NYHA	Durée/ fréquence Modalité	Protocole HIIT		Protocole MICE		critères d'évaluation	Résultats
			Durée work (s)/ récup (s)	Intensité work/ récup	Durée work	Intensité work		
Angadi 2014²⁴¹	N 15 Âge 70ans FeVG conservée NYHA II,III	4 semaines 3/sem TM	120 (2sem) puis 240 (2sem)	-2 sem : 80-85% PHR -2sem : 85-90% PHR	2 sem : 15mins 2 sem : 30mins	2 sem :60% PHR 2 sem : 70% PHR	EE	VO ₂ max + 9,3%*
							ETT	Fonction diastolique*
							FMD	NS
Koufaki 2014²⁴⁷	N17 Âge 60ans FeVG<45% NYHA I,II,III	24 semaines 3/sem cycling	30/60	100% PMA	1-4mois : 3* (7-10)mins -5-6 mois : 40mins	-1-4 mois : 40-60% VO ₂ max -5-6 mois :40 – 60% VO ₂ max	EE	VO ₂ max + 13% à 12 sem (maintenu 24 sem*)
							SF36	NS
							MLWHFQ	NS
							Vitesse de marche- Debout/assis	Vitesse de marche- Debout/assis*
							VFC : SDNN BF/HF	NS
Ulbrich 2015²⁴⁶	N 22 Âge 54ans FeVG 34% NYHA II,III	12 semaines 3/sem TM	180/180	95% PHR	30mins	75% PHR	EE	NS
							ETT	+9,7%
							SF36	Item « Physical functioning »*
							MLWHFQ	NS
							TM6	+23%

Présentation des résultats dans le groupe HIIT ; * HIIT significativement supérieur à MICE

4.2 Résultats

4.2.1 Variabilité de la fréquence cardiaque

Guiraud et al. ont comparé l'effet d'une séance d'entraînement sur la balance sympathovagale. Les patients ont été randomisés en deux groupes : 1 groupe bénéficiant d'un entraînement à haute intensité combinant des intervalles de 30secondes à 100% de la PMA, et 30secondes de récupération passive, et 1 groupe d'entraînement continu. L'augmentation du pouvoir HF en unité normalisée, mesurée par Holter ECG des 24h, était significativement plus importante dans le groupe HIIT comparé au groupe MICE (37% et 22% respectivement $p < 0,01$).¹²

Après HIIT, le nombre d'ESV et de salves ventriculaires était diminué de façon significative de 69%, et 70% respectivement (-40 %, et +202% dans le groupe MICE, $p < 0,01$). Ces résultats sont congruents avec une plus grande efficacité de l'entraînement HIIT pour restaurer le tonus vagal représenté par les Hautes Fréquences (HF) spectrales de la VFC¹².

Koufaki et al. ont utilisé deux protocoles sur 24 semaines : 1 groupe d'entraînement continu et un groupe HIIT comportant des intervalles de 30secondes à 100% de PMA, en alternance avec des plages de récupération actives à 10 à 30% de la PMA. Il n'y a pas eu d'évolution, dans les deux groupes, que ce soit dans le domaine temporel (SDNN) ou dans le domaine fréquentiel (ratio BF/HF)¹⁸⁴.

4.2.1.1 Remodelage

L'échographie cardiaque

Huit études ont évalué l'effet des deux entraînements sur le remodelage cardiaque à l'aide de l'échographie cardiaque^{17,187-189,240-242,246}.

Dans deux études, la fraction d'éjection du ventricule gauche augmentait après HIIT (+ 35% et +9,7%, respectivement $p<0,05$) ^{17,246}. Tandis que d'autres n'ont pas montré de modifications significatives dans les deux groupes ^{188,189,240,242}. De plus, l'étude multicentrique SMARTEX n'a pas retrouvé de supériorité du groupe HIIT par rapport au groupe MICE ^{187,195,95}

Wisløff et al. ont observé, uniquement dans le groupe HIIT, une diminution significative du volume du ventricule gauche en fin de diastole et en fin de systole (-18%, et -25% respectivement, $p<0,01$). Alors que Benda et al. ne trouvent aucune évolution significative ²⁴⁰.

Enfin, la fonction diastolique était améliorée dans l'étude de Wisløff et al. et Angadi et al, dans le groupe HIIT seul ^{17,241}.

Le dosage du BNP

Le dosage du BNP a été réalisé dans 4 études ^{17,187,195,198}. Dans le groupe HIIT, le BNP était diminué significativement de 44% ¹⁷ et de 50% ¹⁹⁵ alors qu'aucune étude n'a montré de modification du dosage après entraînement continu.

Ellingsen et al. ainsi que Normandin et al. n'ont pas mis en évidence de différence sur ce critère entre les deux protocoles ^{187,198}.

4.2.1.2 Fonctions cardio-pulmonaires et capacité d'exercice aérobie

12 études ont réalisé une épreuve d'effort cardio-respiratoire. Les capacités aérobies étaient améliorées de façon significative dans le groupe HIIT, avec une augmentation de la $VO_2\text{max}$ de 8 à 46 % ^{17,184,188,189,195–197,200,241,246}. Cette augmentation était plus importante que dans le groupe MICE dans plusieurs études ^{17,241,246}. Il est intéressant de noter que Koufaki et al. ont

montré une amélioration de la $VO_2\text{max}$ de 13% dans les deux groupes après les 12 semaines d'entraînement, mais que ce bénéfice ne se maintenait à 24 semaines que dans le groupe HIIT¹⁸⁴. L'étude à grande échelle multicentrique SMARTEX n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ¹⁸⁷.

Les données concernant l'effet de l'exercice sur l'efficacité respiratoire étaient moins consensuelles. En effet, elle se majorait seulement dans le groupe HIIT pour Smart et al, Fu et al, Iellamo 2013 (-15%, -14%, -6,6% respectivement) ^{189,195,242}. Cependant elle n'était pas modifiée dans d'autres études ^{188,240}.

4.2.1.3 Fonction endothéliale

Quatre études ont évalué l'effet de l'exercice sur la dysfonction endothéliale en se basant sur la mesure de la FMD. Wisløff et al. montraient une amélioration plus importante et significative de la fonction endothéliale dans le groupe HIIT comparée au groupe MICE (+175%, et +75% respectivement).¹⁷. Les autres études n'ont pas mis en évidence de modification significative intra ou inter-groupe²⁴⁰⁻²⁴².

4.2.1.4 Echelle de qualité de vie/ Fonctionnelle

Sept études ont évalué la qualité de vie en utilisant une échelle validée, les plus utilisées étant le Minnesota Living With Heart Failure^{184,240,242,246}, la SF36^{195,240,246}, le questionnaire de Mac New¹⁷.

L'amélioration de la qualité de vie était plus importante dans le groupe HIIT par rapport au groupe MICE uniquement pour Wisløff¹⁷ et pour Ulbrich et al. concernant l'item « physical functioning »²⁴⁶. D'autres études retrouvaient une amélioration dans les deux groupes sans différence inter-groupe^{187,240} et une étude ne montrait aucun résultat dans chacun des groupes¹⁸⁴.

Deux auteurs se sont intéressés à l'effet de l'entraînement sur les capacités fonctionnelles des patients en utilisant le TM6 qui était majoré dans le groupe HIIT de 12% et de 23% respectivement^{200,246}. Ce résultat était significativement plus important que dans le groupe continu dans l'étude de Freysson²⁰⁰.

Partie 2 : Protocole HRV-FIT2

Chapitre 1: Objectif

1. Objectif principal

L'étude HRV-FIT2 est un essai d'intervention randomisé, initialement mono-centrique, prospectif, permettant d'évaluer l'amélioration de la balance sympathovagale suite à un programme de rééducation chez des adultes insuffisants cardiaques, comparant deux groupes parallèles.

L'objectif principal de l'étude était de montrer la supériorité d'un entraînement par intervalle à haute intensité par rapport à un entraînement de type continu d'intensité modérée, sur l'amélioration de la balance sympathovagale dans une cohorte de patients IC.

La comparaison portait sur l'évolution des hautes fréquences spectrales (HF_{n.u}%) de la variabilité de la fréquence cardiaque mesurées par Holter électrocardiographique sur 24H

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires portaient sur la comparaison des deux protocoles d'entraînement sur les autres paramètres obtenus par le Holter ECG des 24h, la VO₂max, le dosage des catécholamines sériques, le remodelage cardiaque, la fonction systolique du ventricule gauche, la fonction endothéliale, et les anomalies ventilatoires.

Chapitre 2: Méthode :

1. La population

1.1 Critères d'inclusion

Les sujets inclus, âgés de plus de 18 ans, et pour les femmes en l'absence de grossesse, présentaient une insuffisance cardiaque stable, de classe fonctionnelle NYHA I à III, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 45%, ont été référés à notre centre de rééducation cardiaque pour participer à un programme de réadaptation supervisé.

L'autre prérequis à leur inclusion était un état clinique stabilisé via un traitement optimal. Les traitements médicamenteux comprenaient un β -bloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un sartan, des diurétiques, de la spironolactone, de l'amiodarone et de la digoxine.

1.2 Critères d'exclusion

1.2.1 Etat de santé et pathologies

Les patients ne devaient pas avoir présenté d'événements cardio-vasculaires récents tels qu'une décompensation cardiaque, un traitement par drogues inotropes positives, une angioplastie datant de moins de 10 jours, ou une chirurgie cardiaque datant de moins de 1 mois. Certaines étiologies n'ont pas été retenues dans notre étude comme les myopéricardites évolutives, les cardiopathies congénitales, les cardiomyopathies obstructives, ou encore les pathologies valvulaires nécessitant un geste chirurgical.

Les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire sévères non stabilisés sous traitement, ou une fibrillation atriale, n'ont pas été éligible.

Enfin, les patients incapables de suivre le protocole de façon éclairée, les patients majeurs faisant l'objet d'une protection renforcée, privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, les patients incapables de donner un consentement éclairé et écrit n'ont pas pu participer à l'étude.

1.2.2 Test d'effort

Les patients étaient exclus s'ils présentaient une contre-indication relative ou absolue aux tests d'effort selon les critères rappelés par les recommandations actuelles :

- Contre-Indications à l'épreuve d'effort absolue : syndrome coronarien aigu < 3-5 jours

Patient déséquilibré (hémodynamique, coronaire, rythme, poumon, inflammation, endocrinologie, rein, infection), syncope, valvulopathie sténosante serrée et /ou symptomatique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive importante, endocardite, myocardite, péricardite aiguë, suspicion de dissection aortique, thrombus intra cavitaires volumineux ou pédiculé, accident thromboembolique récent, HTAP de repos > 60 mm Hg, hypoxémie de repos avec SaO₂ < 85% en air ambiant, affection inflammatoire ou infectieuse évolutives, déficit mental limitant réalisation de l'épreuve.

- Contre-Indications relatives :

Sténose du tronc coronaire ou équivalent, tachy ou brady arythmie, BAV de haut degré, valvulopathie sténosante modérée, cardiomyopathie obstructive modérée, HTA non équilibrée (Pas > à 200 mm Hg, et ou Pad > 110 mm Hg) HTAP modérée à sévère, insuffisance respiratoire aiguë, désordre électrolytique anémie, handicap mental neurologique et/ou locomoteur.

2. Protocole de réentraînement et répartition en groupe

Les patients ont été randomisés en deux groupes : HIIT et MICE

L'entraînement se faisait à l'aide d'une bicyclette ergonomique, les modalités de l'effort dépendaient du groupe. La durée du protocole était de trois semaines avec un nombre de sessions hebdomadaires élevé à 5 jours par semaine.

2.1 Protocole HIIT

Le protocole HIIT a été défini selon les conclusions de l'étude de Meyer et al. ¹⁸⁶, qui faisait suite à l'étude de Guiraud et al. ¹⁸⁵.

Meyer et al. après évaluation de 4 protocoles HIIT chez les patients IC, ont montré que l'entraînement à haute intensité avec de courts intervalles (30 secondes) séparés par de la récupération passive était mieux toléré et permettait d'augmenter la durée totale d'exercice sans compromettre le temps d'entraînement à plus de 85% du pic de VO_2 ¹⁸⁶. Guiraud et al, ont retrouvé des résultats encourageants en utilisant ce même protocole ¹².

Dans notre étude le protocole retenu pour le groupe bénéficiant d'un entraînement par intervalle à haute intensité était défini par (Figure 43):

- 5min d'échauffement à 30% de la puissance maximale aérobie (PMA)
- La phase d'exercice composée de deux blocs de 8' où les patients alternent entre 30sec à 100% PMA et 30sec de récupération passive. Les deux blocs sont espacés de 4' de pause. Soit une durée d'exercice totale de 20min
- 5 min de récupération active à 30% de la PMA

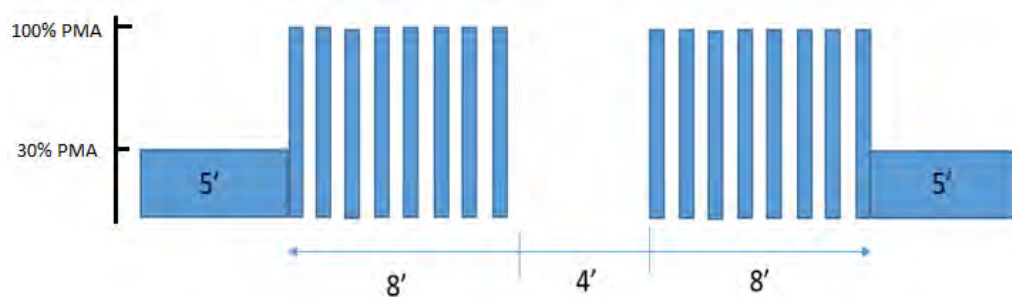


Figure 43: Programme HIIT

2.2 Protocole MICE

Dans notre étude le protocole retenu pour le groupe bénéficiant d'un entraînement continu à intensité modérée était effectué sur bicyclette ergonomique (Figure 44) :

- 5min d'échauffement à 30% de la puissance maximale aérobie (PMA)
- 30min à 60% de la PMA
- 5 min de récupération active à 30% de la PMA



Figure 44: Programme MICE

3. Description de l'étude

3.1 Type d'étude

L'étude HRV-FIT2 est un essai d'intervention randomisée, prospectif, menée conjointement entre la Clinique Saint Orens et le CHU de Rangueil sans aveugle, avec bénéfice individuel direct pour le patient et l'analyse des données est réalisée en intention de traiter.

Le protocole de l'étude a été soumis et accepté par le comité de protection des personnes (CPP) et par l'autorité compétente (AFSSAPS). Il est conforme à l'éthique médicale et à la dernière version de la déclaration d'Helsinki (1996).

3.2 Calendrier de l'étude

L'étude s'est déroulée sur 18 mois avec un recrutement de 31 patients sur la période de Mai 2015 à Septembre 2017. La saisie et l'analyse des données étaient réalisées sans aveugle. Les données des examens cliniques et paracliniques récupérées avant l'intervention, et après l'intervention et colligées de manière anonyme dans un cahier de recueil des données adapté au protocole de l'étude.

3.3 Mode de recrutement

Le recrutement a été réalisé initialement de façon mono centrique sur la clinique de St Orens.

Afin d'augmenter le nombre de sujets potentiellement éligibles à cette prise en charge, nous avons, en cours d'étude, inclus un deuxième centre d'inclusion à savoir le SSR cardio-vasculaire du CHU de Toulouse.

Les critères d'éligibilité ont été évalués lors de la première consultation par le médecin cardiologue. Le projet de recherche était expliqué au patient et il leur était alors proposé de faire partie de l'étude. Après décision du patient, la notice d'information et le formulaire de

consentement rédigés en double exemplaire étaient conservés d'une part par l'investigateur dans le dossier du patient et d'autre part par le patient.

3.4 Mode de randomisation

Les patients sont distribués dans l'un ou l'autre des groupes après randomisation (selon la méthode sans insu). Pour se faire, nous avons utilisé le logiciel - Package Ralloc sous stata 9.0 S.E. plateforme TIERSMIP - qui a permis de déterminer des enveloppes de randomisation numérotées selon le nombre de sujets nécessaires, pour constituer les groupes.

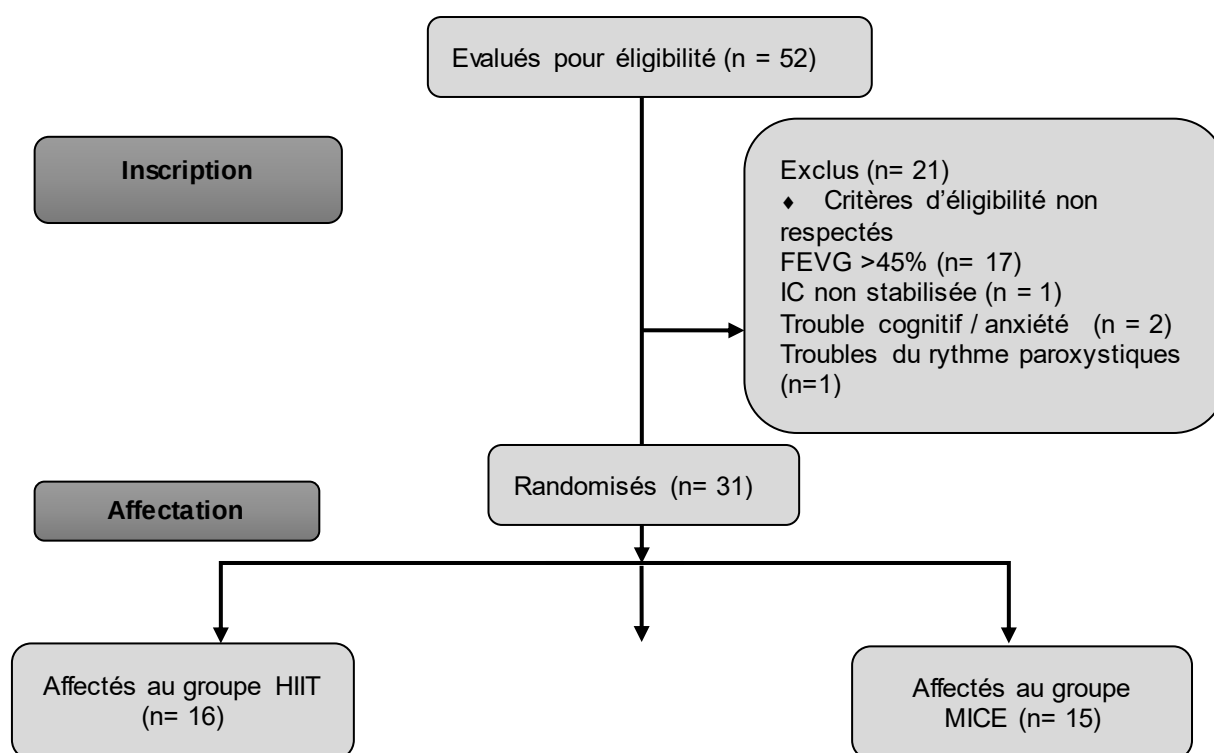


Figure 45: Flow chart

Nous avons retenu initialement 52 patients IC adressés en rééducation sur la clinique de St Orens et du CHU Rangueil, sélectionnés initialement en fonction de leurs dossiers médicaux et des critères d'inclusion précédemment cités. Parmi ces patients, 31 ont été randomisés, 21

n'ont pas été retenus, car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions précédemment définis à savoir une fraction d'éjection supérieure à 45% (n=17), une insuffisance cardiaque non stabilisée (n=1), la présence de troubles cognitifs (n=1), une anxiété (n=1), des troubles du rythme paroxystiques (n=1).

Le groupe HIIT était composé de 16 patients et le groupe MICE de 15 patients.

3.5 Outils statistiques

Les caractéristiques initiales des patients sont précisées. Nous avons comparé les effectifs, pourcentage, moyenne $\pm$ écart-type ou médiane. L'analyse des données s'est faite en intention de traiter. Notre hypothèse statistique était que le protocole d'entraînement HIIT était supérieur à un protocole d'intensité modérée pour équilibrer efficacement la balance sympathovagale et diminuer l'activité sympathique chez ces patients avec une amélioration de la fonction cardiaque.

Afin d'éviter le risque de conclure à tort à une différence entre les deux groupes, la valeur de 5% a été retenue pour le risque de première espèce.

Nous avons étudié la différence entre avant et après entraînement sur les différents critères évalués. Le test de Shapiro-Wilk nous a permis de vérifier que la distribution de l'échantillon suivait une loi normale. Si la différence était normale ($p > 0,05$), un T test sur groupe apparié à était utilisé. Dans le cas d'une distribution qui ne suivait pas la loi normale ($p < 0,05$), nous avons choisi un test non paramétrique sur groupe apparié.

L'analyse des variances, par le Test ANOVA consistait à tester si les différences de variation dans chaque groupe (ou échantillon) défini par les modalités des variables explicatives s'écartent de manière significative de la valeur.

Une ANOVA à répétition à 2 voies a été utilisée pour examiner l'impact de la formation à l'exercice (effet temporel), et si le changement diffère entre HIT et CT (temps - effet de groupe).

Lorsqu'un effet important (temps) ou effet d'interaction (temps - groupe) a été observé, des tests post-hoc avec une différence peu significative ont été utilisés pour identifier les différences entre et au sein des groupes. Lorsque les données pour cette comparaison bidirectionnelle n'étaient pas normalement distribuées, nous avons utilisé des tests individuels pour examiner l'effet du temps, du groupe et du temps- groupe. Les changements dans le groupe témoin ont été testés avec un couple Élèves T-test ou test de Wilcoxon lorsque les données n'étaient pas normalement pas distribuées.

La comparaison sur le critère de jugement principal, et des critères secondaires, entre les deux groupes se faisait par le test de comparaison de deux moyennes observées de séries non appariées.

L'influence du temps entre la première et la troisième semaine était évaluée par analyse de variance à deux facteurs à mesures répétées sur le facteur temps.

Critère de jugement principal :

- L'évolution moyenne des hautes fréquences entre J0 et S3

Critères secondaires :

- Evolution des variables de la VFC (HF, BF, RMSSD, SDNN)
- Evolution des paramètres de l'échocardiographies (notamment de la fraction d'éjection VG)
- Evolution du pic de VO_2 mesuré lors de l'épreuve d'effort
- Evolution de la fonction endothéliale (système EndoPAT®)

- Evolution des facteurs de risques cardio-vasculaires (bilan lipidique et glycémique, composition corporelle, pression artérielle de repos)
- Evolution des taux d'adrénaline, de noradrénaline et de BNP
- Evolution des troubles cognitifs (TMT A & B)

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

L'objectif initial était de comparer l'effet de trois protocoles d'entraînement de 3 semaines sur l'évolution des HF mesuré par Holter ECG des 24h.

En 2013, l'étude de Guiraud et al. a comparé le protocole HIIT et le protocole MICE après une seule séance, et ont montré une augmentation du pouvoir HF plus importante dans le groupe HIIT : 37% $\pm$ 29,1 et 22,6% $\pm$ 12,2, respectivement $p=0,06$).

L'objectif attendu était défini en fonction des résultats de cette étude. Ainsi, une augmentation de 10% ou plus dans le groupe HIIT par rapport aux deux autres groupes, serait en faveur de la supériorité du programme par intervalle.

L'objectif initial était de comparer les 3 protocoles : HIIT, MICE, MIXTE. En considérant une valeur moyenne du critère principal (HF en %) de 31,5 % avec une déviation standard de 3 %, une puissance à 90% avec une hypothèse bilatérale, un risque alpha à 0,05 avec un plan de comparaison de la moyenne de la variation du critère principal entre les groupes non appariés.

Ainsi le nombre de sujets à inclure était de 16 par groupe, majoré de 20 % pour les sorties prématurées d'étude, soit 20 sujets par groupe ou 60 sujets au total.

Après modification du protocole initial de l'étude, l'objectif était de comparer seulement deux groupes MICE et HIIT, sans qu'il ne soit nécessaire de modifier le nombre de sujets nécessaires à inclure dans chaque groupe soit 40 sujets au total.

4. Critères d'évaluation

4.1 L'analyse de la variabilité sinusale : Holter ECG 24h

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (VFC), et de la fréquence des arythmies ont été effectuées à partir des enregistrements Holter de 24 h. Celui-ci a été posé à J0 à et J0+3semaines. L'examen n'était valide que si la durée totale d'analyse était de plus de 15h. Les patients ne devaient pas avoir fait d'activité physique au moins 24h avant l'examen, ne devaient pas fumer, prendre de boisson alcoolisée ou avoir changé de traitement à visée cardio-vasculaire.

Les traces ont été analysées par le même opérateur à l'aide du logiciel SYNESCOPE R (ELA MEDICAL). Chaque tracé est analysé de façon automatique par le logiciel sur les deux pistes sélectionnées par l'opérateur en fonction de leur lisibilité. Les complexes sont répartis en famille de complexes similaires sur le plan morphologique (artéfacts, normaux, ventriculaires). Il s'en suit un lissage manuel du tracé avec éliminations des artéfacts et une correction des erreurs informatiques dans le classement des complexes. Les événements identifiés informatiquement font l'objet systématiquement d'une relecture et d'un reclassement des arythmies si nécessaires. Les fréquences maximales et minimales, ainsi que les RR maximaux et minimaux ont été calculées de façon manuelle. Enfin, l'analyse de l'VFC est effectuée automatiquement par un algorithme spécifique du logiciel à partir des intervalles RR des complexes QRS sinusaux après analyse et correction du tracé. Les complexes ventriculaires, artéfacts, les intervalles RR aberrants ou instables ont été exclus des calculs.

Les données retenues sur le Holter ECG des 24h, ainsi que les valeurs considérées comme pathologiques sont rapportées dans le Tableau 10.

Tableau 10: Données retenues et valeurs pathologiques

Catégories	Paramètres
Paramètres généraux :	*Durée d'enregistrement *Fréquence cardiaque moyenne *Arythmies ventriculaires : ESV isolées, doublet, salves, bigéminisme, trigéminismes *Arythmies auriculaires : ESSV isolées, doublet, salves, bigéminisme, trigéminismes
	RR moyen
Paramètres de l'analyse temporelle	SDNN
	RMSSD
	PNN50
	Index SDNN sur 5min
	SDANN sur 5min
Paramètres de l'analyse spectrale obtenus par la transformation de Fourier	Puissance totale (< 0,4 Hz)
	Puissance VLF (< 0,04 Hz)
	Puissance BF (de 0,04 à 0,15 Hz)
	Puissance HF (de 0,15 à 0,4 Hz)
	Ratio Basse fréquence / haute fréquence (BF/HF)

4.2 L'Échocardiographie Doppler

4.2.1 Les modalités de l'examen étaient les suivantes :

Les images en mode M, en 2-D, ainsi que des enregistrements doppler en flux et tissus ont été obtenus pour tous les patients en utilisant l'échographie doppler trans -thoracique.

L'imagerie 2-D a été réalisée dans des vues para sternales grand et petit axe et des vues apicales 4 et 2 cavités qui ont permis l'évaluation des volumes du ventricule gauche en systole et en diastole, et de la surface de l'oreillette gauche.

Le mode TM (temps-mouvement) a été réalisé dans des vues para sternales grand et petit axe et des vues apicales 4 et 2 cavités a permis une estimation des dimensions télé diastolique et télé systolique du ventricule gauche, l'épaisseur des parois, la fraction de raccourcissement, ainsi que la masse du ventricule gauche.

La FEVG a été obtenue à partir d'une vue bi planaire (2 et 4 cavités).

Des enregistrements doppler ont été obtenus dans la vue apicale à 4 cavités. Le volume de l'échantillon a été positionné :

- Au niveau des feuillets mitraux : mesure du flux trans-mitral, avec ses deux pics de vitesse E et A, et la vitesse de propagation de l'onde E Vp.
- Au niveau de l'anneau mitral latéral : vitesse doppler tissulaire Ea et le rapport E / Ea mitral.
- A l'anneau tricuspide : excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE), de l'onde S', la différence de l'onde A pulmonaire - l'onde A mitrale.

4.3 Evaluation de la fonction endothéliale par Endopath

L'objectif était d'évaluer la fonction endothéliale et donc la vasodilatation artérielle après une hyperhémie réactive. Le signal de volume d'impulsion numérique est mesuré par l'appareil (EndoPat (Itamar- medical, Caesarea) et reflète le Tonus Artériel Périphérique (PAT).

C'est un examen non invasif et non douloureux qui dure une vingtaine de minutes. Le patient ne devait pas avoir fait d'exercice, ni mangé les 4 heures précédant l'examen. De la même manière, il ne devait pas avoir consommé de caféine, fumé, ou pris de traitement à visée cardio-vasculaire depuis 8 heures. L'enregistrement se déroulait dans une pièce à température ambiante, dans un environnement calme et après au minimum de 15 minutes de repos strict.

Deux sondes de pléthysmographie étaient placées sur les index des deux mains pour enregistrer les signaux PAT. Sur le bras cible, le brassard à tension était gonflé à une pression proche de la pression artérielle diastolique permettant de mesurer l'amplitude de l'onde de pouls, qui est un reflet des variations du volume sanguin capillaire. Le brassard à tension était ensuite gonflé à 60mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique, (avec un minimum de 200mmHg) pendant 5 minutes responsable d'une ischémie du bras cible. Le brassard était ensuite rapidement dégonflé pour engendrer une hyperhémie réactive.



L'amplitude de l'onde de pouls était enregistrée en continu des deux côtés, 5 minutes avant l'occlusion (état basal), pendant 5 minutes d'occlusion (ischémie) et durant 5 minutes en post occlusion (hyperhémie). Le calcul de l'index PAT (index Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry) est fait automatiquement par le logiciel. Il est le rapport entre la moyenne de l'amplitude de l'onde de pouls calculée entre 90 et 120 secondes après le relâchement de l'occlusion et la moyenne de l'amplitude de pouls des 210 secondes qui précèdent l'occlusion.

Il est normalisé par rapport au membre controlatéral afin de s'affranchir du tonus vasomoteur neuro-végétatif systémique confondant ($N > 1,67$). L'augmentation de RHI reflète indirectement la capacité de l'endothélium à induire une vasodilatation médiée par flux.

4.4 Tests d'effort cardio-pulmonaire

Le protocole d'évaluation utilisé fait appel à une bicyclette ergométrique. Après une phase de repos de 3 minutes assis sur le vélo et une phase d'échauffement de 2 minutes à 20W, la charge de travail sera progressivement augmentée de 15 watts toutes les minutes jusqu'aux capacités maximales du patient selon les recommandations classiques de la littérature (Gibbons et al, 2002).

La cadence de la pédale a été maintenue entre 60 et 70 rotations par minutes. Le rythme cardiaque, la pression artérielle et l'évaluation de l'effort perçu à l'aide de l'échelle Borg (niveau 6-20) ont été enregistrés avant le test et à des intervalles de 1 minute pendant l'exercice et lors de la récupération. La valeur moyenne de la VO_2 est enregistrée au cours des 15 dernières secondes de façon automatique.

Le protocole a respecté les critères de contre-indications à l'épreuve d'effort cardio-respiratoire comme vu précédemment.

Tableau 11: Données retenues pour l'interprétation

Données retenues pour l'interprétation
Pression artérielle
Fréquence cardiaque au repos
Fréquence cardiaque maximale
Fréquence cardiaque de récupération
Puissance maximale aérobie
La valeur maximale de la VO_2
VO_2/FC
VE/VCO_2
Seuils ventilatoires
Temps de demi-VO_2

4.5 Prélèvement biologique

Exploration des anomalies neuro-hormonales

Nous évaluons les changements dans la Norépinéphrine plasmatique (NAD) après entraînement à l'effort dans les deux groupes. Pour ce faire, les sujets devaient s'abstenir de boire du café, du thé, manger du chocolat, des bananes et fumer 6 heures avant la prise de sang et être à jeun. Les catécholamines plasmatiques étaient prélevées sur du sang veineux. L'échantillon était ensuite centrifugé congelé. Le dosage utilisait une détection électrochimique. Les valeurs normales du laboratoire qui a participé à l'étude étaient : inférieures à 3000pmol/l (507 ng/L) pour la noradrénaline, inférieures à 900pmol/l (164 ng/L) pour l'adrénaline, inférieures à 1500pmol/l (229 ng/L) pour la dopamine.

Dosage du BNP (Brain Natriuretic Peptide)

La fonction ventriculaire gauche et le remodelage, outre leur mesure sur l'échographie, ont pu être explorés par de dosage du NT ProBNP.

Evaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires

LDL, HDL, cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1C

Chapitre 3: Résultats

1. Caractéristiques des patients :

Au total, 31 patients consécutifs (âgés de 59,2 ans [26 à 79ans]), avec une IC d'origine ischémique, ou dilatée, ont été inclus dans notre étude (61% et 39% respectivement). 5 patients avaient moins de 50ans, 21 avaient entre 50 et 70ans et 5 plus de 70 ans. Tous les patients étaient stables sous traitement optimal, incluant des β -bloquants (90%), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (58%), des récepteurs de l'angiotensine (6,4%), les diurétiques (74%), et le Sacubitril/Valsartan (13%). Les patients étaient non cachectiques avec un l'indice de masse corporelle moyen de $(26,4 \pm 5,3)$.

Les groupes n'étaient pas significativement différents selon l'âge, le sexe, la classe NYHA, l'étiologie de l'IC, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la FeVG et la capacité aérobie. Dans le groupe MICE, le tour de taille et l'IMC était en moyenne plus important (+10cm, $p=0,040$ et $+3,7\text{kg/m}^2$ respectivement, $p=0,04$) et plus souvent diabétique que dans le groupe HIIT (47% et 6% respectivement, $p= 0,016$).

Tableau 12: Caractéristique des patients à l'inclusion dans l'étude

Caractéristiques patients	Ensemble des patients (n=31)	MICE (n=15)	HIIT (n=16)	p
Sexe (Homme/femme)	22/9	11/4	11/5	p=1 ^a
Age (année)	59,2±12,4	59,5±12,1	58,9±13	P=0,13 ^d
IMC (kg/m ²)	26,4±5,3	28,3±5	24,6±5,1	p=0,044 ^b
Tour de taille (cm)	97,5±13,7	102,9±9,7	92,5±15,3	p=0,040 ^d
<i>Classification fonctionnelle</i>				p=0,88 ^a
I	14	6	8	
II	14	7	7	
III	3	2	1	
FC repos	62,2±8,2	63,1±7,5	61,3±9,0	P=0,55 ^d
VO ₂ max (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	15,9±4,7	15,0 ± 4,6	16,7 ± 4,8	P=0,31 ^d
Fraction éjection ventricule gauche, %	35,9±7,5	35,6±7,4	36,1±7,7	P=0,79 ^d
Étiologie de l'insuffisance cardiaque				p=0,27 ^a
Cardiopathie ischémique	19	11	8	
Cardiopathie dilatée	12	4	8	
<i>Traitements médicamenteux</i>				
Beta bloquants	28 (90,3%)	13 (86,7%)	15 (93,7%)	p=0,60 ^a
IEC	18 (58%)	10 (66,7%)	8 (50%)	p=0,71 ^a
ARAII	2 (6,4%)	2 (13,3%)	0	p=0,23 ^a
Diurétiques	23 (74,2%)	11 (73,3%)	12 (75%)	p=1 ^a
Entresto	4 (12,9%)	3 (20%)	1 (6,2%)	p=0,67 ^a

^atest de Fisher ; ^bTest de wilcoxon ; ^cTest de Chi² ; ^dTest de Student

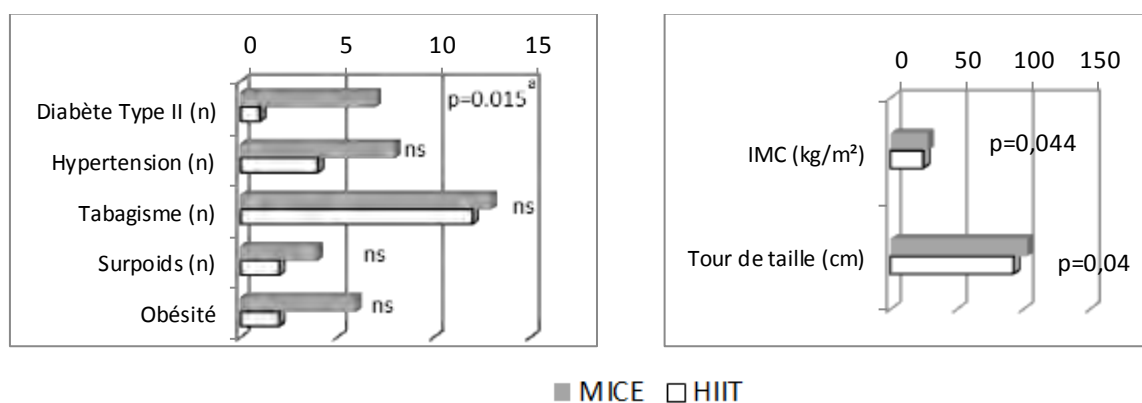


Figure 46: Facteurs de risque des patients MICE et HIIT.

^atest de Fisher ; ^bTest de wilcoxon ; ^cTest de Chi² ; ^dTest de Student

2. Protocoles d'entrainements

Les patients ont pu bénéficier en moyenne de $18,7 \pm 1,6$ séances sur les 20 séances théoriques prévues sans différence inter-groupe (Tableau 13).

Tableau 13: Détail du nombre de sessions et de la durée réelle du protocole

	Ensemble des patients (n=31)	Patients groupe MICE (n=15)	Patients groupe HIIT (n=16)
Durée de l'entrainement (jours)	$26,6 \pm 3,9$	$26,5 \pm 4,0$	$26,8 \pm 3,9$
Nombre de sessions effectuées	$18,7 \pm 1,6$	$18,4 \pm 1,2$	$19,0 \pm 2,0$
Nombre théorique de sessions	$20,0 \pm 1,2$	$19,8 \pm 0,9$	$20,3 \pm 1,4$

3. Capacité d'exercice

Après 3 semaines d'entrainement, nous avons pu noter certaines modifications. La fréquence cardiaque de repos est significativement diminuée dans le groupe HIIT seul ($-4,8\text{bpm}$, $p < 0,01$).

L'absorption maximale d'oxygène (VO_2max) est significativement augmentée dans les deux groupes, $+21\%$ dans le groupe HIIT ($+3,5\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $p < 0,001$) et $+4\%$ dans le groupe MICE ($+0,7\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $p < 0,01$), avec une différence inter-groupe.

Le premier seuil ventilatoire est significativement augmenté dans les groupes HIIT et MICE, 30% et 16% respectivement ($+2,7\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ et $+1,3\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ respectivement, $p < 0,001$), la différence inter-groupe est également significative ($p = 0,02$).

La puissance maximale (PMA) s'est améliorée de façon significative dans les groupes HIIT et MICE (26% et 13% $p < 0,001$; différence inter-groupe, $p = 0,04$) ainsi que le pouls d'oxygène (13% vs 5% , $p = 0,05$), avec une différence significative entre les deux groupes, montrant une possible augmentation du VES à l'effort.

On observe une augmentation significative et plus importante dans le groupe HIIT comparé au groupe MICE ($p=0,02$) de la réserve chronotrope ($55,8 \text{ bpm} \pm 22,1$ à $71,7 \text{ bpm} \pm 26,8$; $p<0,01$) et de la puissance circulatoire ($+22\%$, $p<0,01$). Il n'y a pas eu de changement significatif après MICE. L'efficacité ventilatoire mesurée par la pente VE/VCO_2 , de même que le temps de demi- VO_2 ne se sont pas modifiés de façon significative quel que soit le groupe. De la même manière, la tension artérielle systolique et la tension diastolique ne montrent pas d'évolution significative que ce soit au repos ou à l'acmé de l'effort à la suite des deux protocoles d'entraînements.

Tableau 14: Test d'effort cardio-respiratoire

	MICE (n=15)		HIIT (n=16)	
	pre	Post	Pre	post
Poids (kg)	81,5±19,3	81±18,9	74,1±15,6	73,4±14,5
TAS (mmHg)	112,1±15	112,3±10,9	113,8±14,7	110,1±11,3
TAD (mmHg)	67,9±9,5	62,8±6,3	63,6±8	64,1±7,9
Fc repos (bpm)	63,1±7,5	60,8±7,3	61,3±9	56,5±8,6*
Exercice				
Fc max (bpm)	125,7±22,9	125,9±25,8	117,1±17,8	125,1±18,5*†
Fc Reserve (bpm)	62,6±21,5	65,1±24,8	55,8±22,1	71,7±26,8*†
VO₂max (ml/min)	1244,7±547,5	1301,7±598,3*	1228,6±429,3	1458,6±521,3*†
VO₂max (ml/min/kg)	15±4,6	15,7±5,1*	16,7±4,8	20,2±5,8*†
VCO₂max (ml/min/kg)	1560±752,6	1624,4±807,9	1470±496,8	1758,8±600,7*†
RER	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1
PMA (watts)	99±40,8	111,8±43,1*	92,2±29,2	116±39,4*†
TASmax (mmHg)	153±23,8	148,2±24,5	150,6±25,6	153,9±24,1
TADmax (mmHg)	76,3±12,8	73,8±15,5	75,2±20,1	77,9±11,1
VO₂/Fc (ml/battement)	10±4,2	10,5±4,4*	10,4±3	11,8±3,5*†
VE/VCO₂	37,1±9,8	35,4±6,6	34,3±6,6	34,7±6,5
VT1 (ml/min)	658±281,9	769,7±341,4*	670,7±224,5	844,8±250,1*
VT1 (ml/min/kg)	8±2,4	9,3±2,9*	9,1±2,6	11,8±3*†
Pcirc(mmHg x ml/min/kg)	2267,8±693,5	2343,1±836,8	2611,9±688,9	3192,3±1091,5*†
Récupération passive				
t 1/2 VO₂ (sec.)	118,6±28,4	125,7±26,7	105±22	105,7±28,1
Δ bpm 1'	20,9±9,1	22,9±8,8	17,8±10,2	21,7±9,3*
Δ bpm 2'	34,5±11,6	37,9±14,2	28±12,2	34,3±13,8*
Δ bpm 3'	41,7±13,3	43,5±15,6	33,1±12,9	39,5±14,4*
*Significativement différent de la valeur pre, $p \leq 0,05$; † Significativement différent du groupe MICE $p \leq 0,05$				

4. Remodelage

Le volume télé systolique du ventricule gauche était significativement diminué dans le groupe HIIT (-9,8%, $p=0,05$). De plus, dans ce même groupe la fraction d'éjection du VG est significativement augmentée de 3,4 points de pourcentage ($p=0,02$), correspondant à une augmentation relative de 9,4%. (Tableau 15). Il n'y a pas eu de changement significatif dans le groupe MICE. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types d'entraînements sur les paramètres échographiques.

Tableau 15: Résultats des analyses ETT

	MICE (n =15)		HIIT (n=16)	
	pre	post	pre	Post
Fonction systolique du ventricule gauche				
Diam VG TD (mm)	62,7±9	63,8±10,1	62,2±8,7	61,6±7,8
Diam VG TS (mm)	51,1±9,4	51,3±9,7	51,5±10,3	49,5±10
Epaisseur VG septale (mm)	10,4±1,8	9,8±1,7	10,6±2	9,9±2,6
Epaisseur VG postérieure (mm)	9,6±2,9	9,3±2,4	9,9±2	9,2±1,6
Vol VG (ml) TD (2cav)	171,3±85,6	161,1±79,6	160,7±76,5	161,2±60,7
Vol VG (ml) TS (2cav)	119±74,6	106,9±66,5	121,7±54,8	109,8±51,5*
FEVG %	35,6±7,4	36,9±8	36,1±8,0	39,5±9,2*
MVG (g/m ²)	131,4±31	128,6±31,2	141,5±35,7	130,1±25,7
taille OG (cm ²)	22±5	22,4±6,1	24,3±8,2	24,1±6,8
Pression de remplissage				
A	77,1±17,9	72,7±18,5	78,9±44,9	89,4±32,5
E/A	0,9±0,3	0,9±0,4	1±0,6	0,8±0,3
E (cm/s)	72,7±20,8	65,7±22,4	72,6±27,4	65,8±30,3
E/Ea	11,3±4,8	10,3±4,3	11,2±4,9	9,2±2,7
Fonction systolique du ventricule droit				
Frac Rac	32,2±16,5	32,2±13,6	31,2±17,8	32,9±15,8
TAPSE (mm)	19±5	20,3±4,2	18,4±6,9	20,7±5,3
Onde S' (cm/s)	11,9±2,9	11,5±4,2	11,6±2,8	11,6±2,1
*Significativement différent de la valeur initiale $p\leq 0,05$				

Quel que soit le protocole suivi, il n'y a pas eu de changement significatif dans le dosage du NT Pro BNP (Tableau 16)

Tableau 16: Evolution du NT Pro BNP après les protocoles d'entrainement

	Patient groupe MICE (n=10)		Patient groupe HIIT (n=12)	
	pre	post	pre	Post
NT pro BNP (ng/L)	1232,5±1109,3	1358,5±1850	1909,3±2658,9	1713,6±2591,6

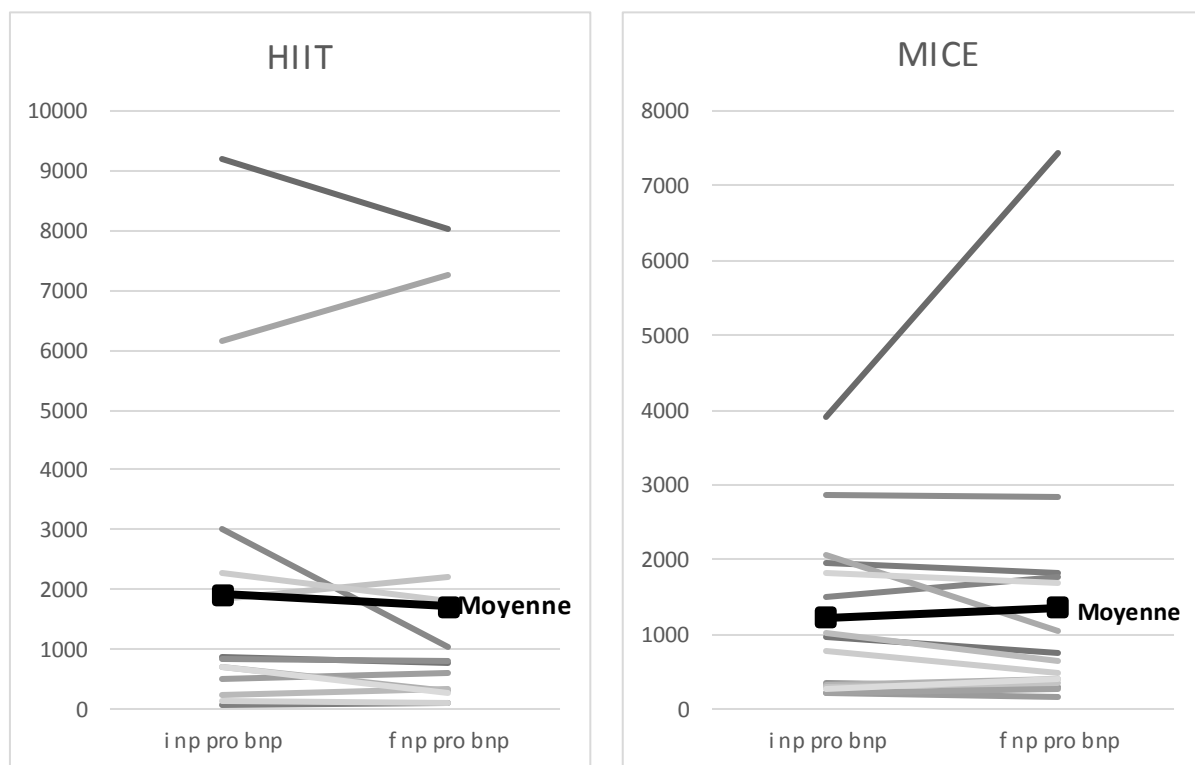


Figure 47: Evolution du dosage NT ProBNP

A gauche groupe HIIT ; A droite groupe MICE

5. Fonction endothéliale

La dysfonction endothéliale ne s'améliore pas de façon significative à la suite de l'entraînement, quel que soit le groupe évalué par RHI ou par sa représentation logarithmique (Tableau 17).

Tableau 17: Résultats de l' Endopath

	Ensemble des patients (n=31)		Patient groupe MICE (n=15)		Patient groupe HIIT (n=16)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
RHI	2,22 ± 1,07	2,09 ± 0,86	2,30 ± 1,44	2,11 ± 1,17	2,15 ± 0,59	2,07 ± 0,40
LnRHI	0,73 ± 0,35	0,76 ± 0,35	0,73 ± 0,42	0,80 ± 0,46	0,74 ± 0,27	0,71 ± 0,20
	n=14		n=7		n=7	
LnRHI_Δ	0,49±0,05	0,66±0,04*	0,46±0,07	0,62±0,08	0,52±0,06	0,7±0,04*
‡ Patient avec lnRHI inférieur à la valeur médiane d'entrée (0,68) *Significativement différent de la valeur initiale, p≤0,05						

La présentation de l'indice d'hyperhémie réactive sous forme logarithmique nous a permis d'observer les changements dans la distribution de patients entre avant et après l'entraînement. Nous avons représenté l'évolution de l'indice Ln RHI de l'ensemble des patients après entraînement sous forme graphique. Les ordonnées représentent le LnRHI des patients lors de l'examen initial. En abscisse est représentée l'évolution du Ln RHI entre l'examen de sortie et d'entrée dans l'étude et l'examen après les protocoles d'entraînement. ($\Delta \ln RHI$ vs $\ln RHI_{\text{entrée}}$). Les points bas du graphique sont décalés vers la droite ce qui suggère que les patients les plus sévèrement touchés, présenteraient une amélioration de la fonction endothéliale. Si l'on sépare les patients ayant les valeurs d'entrée les plus faibles, on note une amélioration significative dans le groupe HIIT (Figure 48).

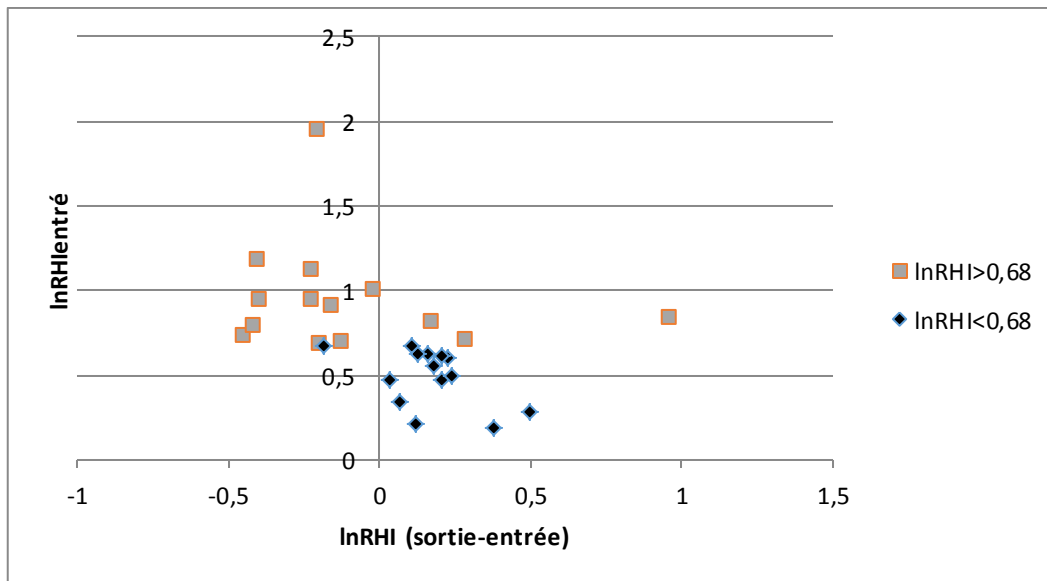


Figure 48: Delta lnRHI vs lnRHI entrée

6. Evaluation de l'effet de l'exercice sur la modulation du système nerveux autonome

6.1 Evaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque moyenne la nuit ne s'est pas modifiée de manière significative quel que soit le groupe.

L'analyse dans le domaine temporel révèle que le PNN50 s'accroît de façon significative dans le groupe HIIT (+67% $p=0,02$), sans différence inter-groupe. Le RMSSD et le SDNN ont quant à eux tendance à se majorer, mais de manière non significative. Dans le groupe MICE, aucun changement significatif n'a été mis en évidence.

Dans l'analyse dans le domaine spectral, concernant notre critère primaire de jugement, les hautes fréquences, la nuit, ont augmenté de façon significative dans HIIT en valeur absolue (483,1 à 571,2 ms^2 , +18%, $p=0,04$), comme en unités normalisées (21,2 vs 26,8 HFnu%, +26% $p<0,001$), ce qui n'a pas été retrouvé le jour, ni sur l'analyse des 24H. Lors de l'analyse

inter-groupe, l'augmentation de HF en unité normalisées était significativement plus importante dans le groupe HIIT comparé au groupe MICE.

Les basses fréquences étaient diminuées de façon significative après HIIT la nuit (63,4 vs 57,4 un%, -9,5%, $p<0,001$), tout comme **le ratio BF/HF** ($p<0,01$), avec une différence inter-groupe ($p<0,05$).

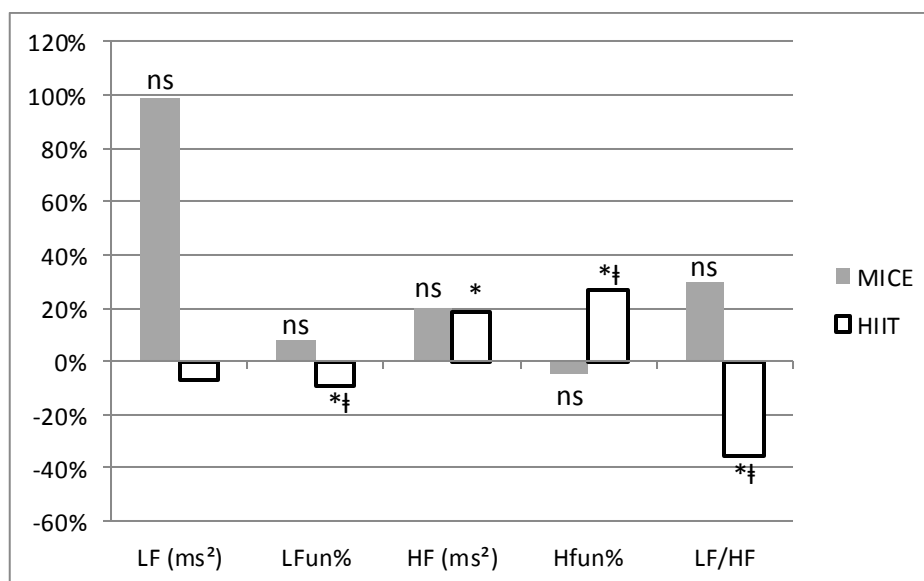


Figure 49: Evolution en pourcentage dans le domaine fréquentiel dans les deux groupes.

* Significativement différent de la valeur d'entrée. † Significativement différent du groupe MICE

Tableau 18: Résultats analyse Holter ECG 24h 1/2

	Groupe MICE (n=15)		Groupe HIIT (n=16)	
	pre	post	pre	post
FC moy (global)	68,18±10,71	64,6±9,58	65,87±5,43	64,32±5,53
PNN50 nuit	7,8±8,7	11,9±10,7	8,6±11,2	14,4±14,9*
RMSSD nuit	32,4±20,3	46,5±31,7	41,5±40,8	50,4±32,6
SDNN nuit	86,8±37	96,3±37,4	103,8±46,5	115,2±42,7
Puissance totale (ms²) nuit	2752,7±2259,5	3868,5±4250,4	5012,9±6647,3	5103,1±5780,4
BF (ms²) nuit	516,9±525,5	1027,3±1511,5	1531,9±3257,8	1424,6±2765,7
BFun% nuit	56,5±13,5	61,2±18	63,4±14	57,4±14*†
HF (ms²) nuit	189,3±239,6	226,6±245,8	483,1±1034,9	571,2±856,7*
Hfun% nuit	23,1±11,9	22±11	21,2±8	26,8±9,3*†
BF/HF nuit	3±1,4	3,9±2,6	3,9±2,9	2,5±1,4*†

*Significativement différent de la valeur initiale, $p\leq 0,05$
† Significativement différent de la valeur du groupe MICE, $p\leq 0,05$

Sur le plan rythmique, il n'y a pas eu de changement significatif sur le nombre d'arythmies qu'elles soient d'origine ventriculaire ou auriculaire, et quelques soit le groupe sur les 24 heures (Tableau 19 & Figure 50)

Tableau 19: Résultats analyse Holter ECG 24h 2/2

Extrasystoles ventriculaires	Groupe MICE (n =15)			Groupe HIIT (n =16)		
	Pre	post	p	pre	post	p
isolées (n/24h)	548,3±920,1	517,2±910,4	0,69	850,2±1620,4	690,9±1273,1	0,93
doublets (n/24h)	117,9±329,9	80,6±216,4	0,33	24,7±64,1	9,4±13,7	0,83
salves (n/24h)	106,2±325,7	26,4±68,7	0,38	0,9±1,5	1,3±2,3	0,58
total (n/24h)	1165±2676	776±1576	0,23	903±1706	665±1116	0,75
bigéminisme (n/24h)	377,8±1090,5	284,3±216,7	0,72	1755,3±5078,7	813,2±2985	0,71
trigéminisme (n/24h)	216,7±633,9	242,1±600,3	0,41	602,8±1719,1	291,8±889,2	0,26

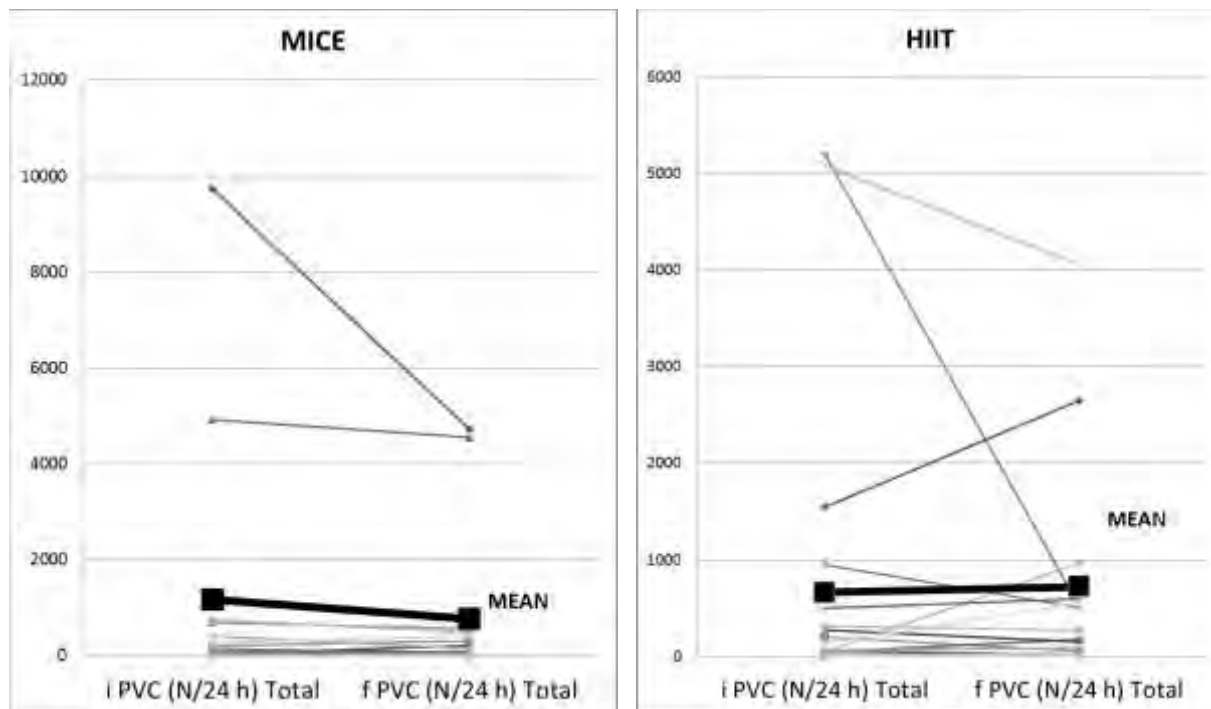


Figure 50: ESV(PVC) total sur le Holter ECG de 24h entre l'entrée et la sortie selon le groupe

6.2 Evolution de la fréquence cardiaque de récupération sur l'épreuve d'effort cardio-respiratoire

Dans le groupe HIIT, après le programme d'entraînement, on observe une diminution significative plus rapide de la **fréquence cardiaque en récupération** que celle observée avant entraînement, évaluée à une minute, deux minutes et trois minutes à l'arrêt de l'effort. La cinétique de récupération variait de façon non significative entraînement type MICE (Figure 51)

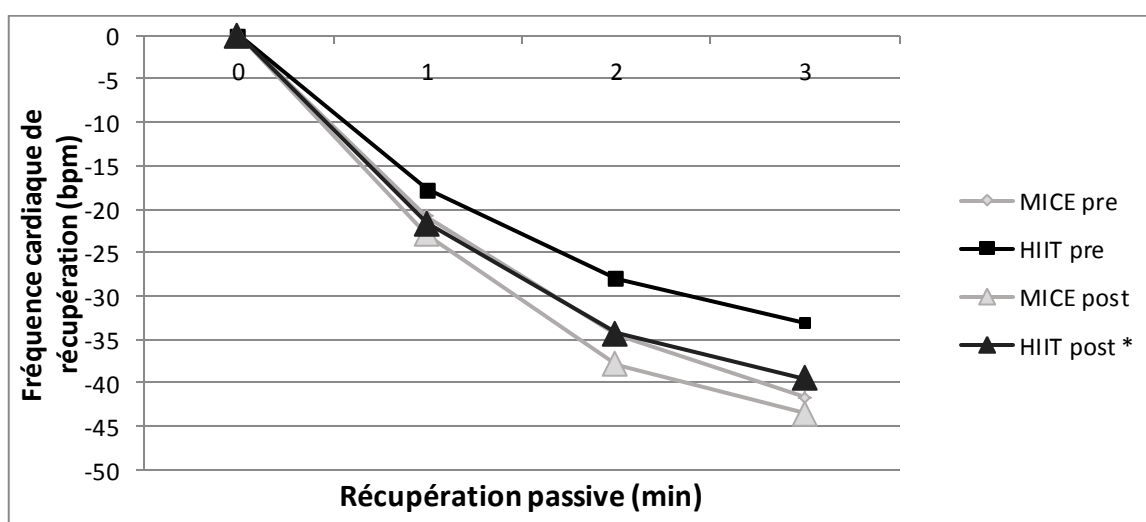


Figure 51: Evolution de la fréquence cardiaque de récupération à 1, 2 et 3 minutes après effort
*Significativement différent de la valeur initiale, $p \leq 0,05$

6.3 Dosage des catécholamines plasmatiques

Aucune différence significative n'a pu être observée dans les changements des **catécholamines plasmatiques** dans les deux groupes d'entraînement (Tableau 20).

Tableau 20: Evolution des neurohormones

	MICE (n=10)		HIIT (n=12)	
	pre	post	pre	Post
Norépinephrine (ng/l)	654±360,8	743,5±790,5	518,1±313,9	646,4±154,3

Chapitre 4: Discussion

Notre étude a pu mettre en évidence de nombreux effets bénéfiques de l'entraînement HIIT sur les différents paramètres évalués tels que, la variabilité de la fréquence cardiaque, la capacité aérobie.

1. Effets de l'entraînement sur les capacités aérobies

Notre étude a montré une amélioration de la capacité physique dans chacun des groupes, mais de façon plus importante dans le groupe HIIT, avec un pourcentage d'amélioration allant dans le même sens que les études précédentes publiées ^{188,189,195,199,200,209,242}.

Une étude multicentrique randomisée incluant 2331 patients IC a observé une augmentation de la VO₂ de seulement 4% à la suite d'un entraînement en continu similaire à celui atteint par notre groupe MICE, ce qui rejoint les résultats que l'on a obtenus ¹⁷⁹.

1.1 Pouls d'O₂, puissance circulatoire

Nous avons pu observer une augmentation significative du pouls d'O₂ dans le groupe HIIT pouvant signifier un plus grand volume d'éjection systolique à l'effort. L'épreuve d'effort est ainsi complémentaire de l'échocardiographie traditionnelle qui donne une information sur la FeVG au repos.

Le pouls d'O₂ est un facteur pronostique avec un seuil proposé à 8,6ml/bpm ²⁶⁹. Dans notre étude, les patients ont un pouls d'O₂ qui est en moyenne au-dessus du seuil de 8,6ml/bpm, ce qui semble être en faveur d'un bon pronostique.

D'autre part, la puissance circulatoire a augmenté de façon significative dans le groupe HIIT seulement (+22%, p=0,02). Elle est plus dépendante de l'évolution du VO₂ (+21%) que de celle de la tension artérielle systolique (+2,2%). C'est un important facteur pronostique avec

un seuil de 3047 mmHg x ml/min/Kg au-delà duquel les patients sont moins confrontés aux complications cardio-vasculaires ²⁷⁰. Nous observons qu'après HIIT les patients dépassent ce seuil suggérant un effet protecteur de l'entraînement.

1.2 Premier seuil ventilatoire

Un premier seuil ventilatoire (SV1) et un ratio SV1/ VO₂ bas reflètent un déconditionnement musculaire périphérique et une participation précoce du métabolisme anaérobie. Ainsi, l'augmentation de ces seuils dans le groupe HIIT au sein de notre étude suggère une intervention retardée du métabolisme anaérobie pour la production d'énergie ²⁷¹.

2. Effet de l'entraînement sur le remodelage cardiaque

Concernant les paramètres écho-cardiographiques, malgré la durée du protocole plus courte que dans la plupart des études, l'entraînement HIIT a eu un effet sur le remodelage avec une augmentation significative de 3 points de pourcentage de la FeVG, passant de 36,1% à 39,1%. L'amélioration est moins importante que celle obtenue dans l'étude de Wisløff et al. ¹⁷ (+ 10 points de pourcentage de la FeVG, passant de 28% à 38%, p<0,001). Les patients de notre étude avaient en moyenne une fraction d'éjection plus élevée à l'inclusion ce qui a pu amoindrir l'effet de l'exercice sur l'augmentation de la fonction systolique du VG (35% et 29%). Dans notre étude, de manière concordante avec le reste des études, comparant HIIT et MICE, le groupe MICE n'entraînait pas d'amélioration significative de la fraction d'éjection systolique.

Le volume du VG observé en 2 cavités diminuait significativement dans le groupe HIIT de 9,8%, ce qui est concordant avec les résultats obtenus par Wisløff et al. ¹⁷. Néanmoins, en intergroupe nous n'observons pas de différence. Ceci peut être lié au nombre insuffisant de sujets inclus.

Concernant le BNP, biomarqueur du remodelage ventriculaire, c'est aussi un facteur pronostique important dans cette pathologie. Dans notre étude, nous n'avons pas observé de changement significatif dans le dosage du NT ProBNP. Le protocole HIIT de notre étude générait une dépense hebdomadaire moyenne suffisante pour susciter un changement dans le taux de BNP ou Pro BNP ²⁵². Néanmoins la durée de l'entraînement de notre étude pourrait être insuffisante pour entraîner des modifications significatives dans NT pro-BNP ^{272,273}.

3. Endothélium, effet de l'entraînement sur la fonction endothéliale

Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucun effet supérieur de HIT pour améliorer la fonction vasculaire, ce qui contraste avec les résultats d'une méta-analyse récente. Cependant l'ensemble des études regroupées utilisaient la mesure de la FMD et non la pléthysmographie utilisée dans notre travail ²⁷⁴.

L'absence de résultats significatifs sur l'effet de l'entraînement sur la fonction endothéliale ne semble pas imputable à une faible production de NO, puisqu'il a été montré que 3 semaines d'exercice étaient suffisantes pour majorer sa production ²⁷⁵.

Quand on s'attarde sur les patients les plus sévèrement touchés par l'altération de l'endothélium, on remarque qu'ils s'améliorent de manière significative et plus importante dans le groupe HIIT. Ces données corroborent les résultats de Green et al. qui observaient que les améliorations induites par l'exercice sur la fonction endothéliale étaient d'autant plus importantes qu'elle était très altérée avant l'entraînement ²⁷⁶.

4. Effet de l'entraînement sur le système nerveux autonome

4.1 Mesure de la variabilité sinusale

La variabilité de la fréquence cardiaque est un facteur de pronostique important chez les patients IC. Les données de la présente étude renforcent les résultats de l'étude de Guiraud et

al.¹² montrant une supériorité du protocole HIIT par rapport au protocole MICE pour augmenter le tonus vagal. Cependant, l'augmentation de la puissance des HF (u.n.) que nous retrouvons après HIIT est plus importante (+26%) que celle retrouvée par l'étude HRV-FIT1 qui était seulement de 14%. Les valeurs plus basses des HF à l'inclusion dans notre étude comparée à celle de Guiraud (21,2%+-8 HF nu% et 31,56% +-1,93) pourraient être en lien avec un tonus vagal plus déficient et expliquer une majoration plus importante de la réponse à l'exercice sur ce paramètre. Ainsi, le protocole HIIT effectué sur une période de trois semaines continue d'améliorer la modulation vagale déjà observée après une seule session.

Dans notre étude, le rapport BF/HF est diminué dans le groupe HIIT de façon significative avec une différence inter-groupe. Ce résultat diffère de celui de l'étude de Koufaki et al. de 2014 qui ne montrait pas de changement significatif de ce ratio à l'issue de l'entraînement HIIT de 24 semaines. Cependant, il est à noter que cette étude présentait certaines faiblesses méthodologiques comme le faible effectif de patients (n=31) qui présentaient en outre, un taux élevé de comorbidités les empêchant de mener le protocole d'entraînement à son terme.

184.

L'entraînement tend à accroître le SDNN qui reste cependant en deçà du seuil de significativité. Il convient de préciser qu'à l'entrée, les deux groupes d'entraînements présentaient un SDNN moyen supérieur à 67ms², représentant un facteur de meilleur pronostique selon Galinier et al.⁵.

On observe une diminution non significative des ESV quel que soit le groupe, ce qui pourrait s'expliquer par la petite taille de l'échantillon et les variations intra et inter-groupes. Néanmoins, notre protocole n'a pas engendré d'aggravation rythmique même dans le groupe HIIT. Ce résultat va dans le sens de l'absence d'effet toxique d'un programme de rééducation cardiaque⁸⁷.

4.2 Fréquence cardiaque de récupération

Comme nous l'avons déjà évoqué, à l'arrêt de l'effort, la réactivation vagale est principalement responsable du retour aux conditions de base, en particulier pendant les 30 premières secondes de récupération avec une décroissance de la fréquence cardiaque. Par conséquent, la mesure de la cinétique de récupération de la FC est très informative sur la réactivation vagale post-effort. C'est aussi un indicateur pronostique.

La récupération du rythme cardiaque à l'arrêt de l'effort est plus rapide dans le groupe HIIT ce qui est concordant avec les données que l'on obtient avec l'analyse spectrale.

4.3 Catécholamines plasmatiques

A la suite de la prise en charge, aucun changement significatif dans le dosage des catécholamines n'a pu être mis en évidence. A la lecture de la littérature, il semble que les protocoles courts de 3 semaines²⁷⁷ soient insuffisants pour entraîner des modifications dans le dosage des catécholamines plasmatiques, alors que des protocoles plus longs (8 à 24 semaines) montrent une diminution de la NAD^{181,205,259}.

Chapitre 5: Présentation des biais et limites de l'étude

Le schéma de notre étude présente quelques limites que nous avons essayé d'identifier, tout d'abord celles portant sur les caractéristiques des patients, puis celles en lien avec les techniques d'évaluation.

Le groupe MIXTE (combinaison entre MICE et HIIT), initialement prévu a été abandonné devant la difficulté de sélectionner des patients. C'est pourtant le mode d'entraînement le plus utilisé (alternance entre une session MICE et une session HIIT) et il aurait été intéressant d'évaluer cette pratique.

D'autre part, les deux entraînements n'étaient pas iso caloriques. Une analyse plus fiable, aurait pu être obtenue en calculant la dépense énergétique au cours d'une session d'entraînement et en faisant une réévaluation hebdomadaire.

Il est aussi à souligner que toutes les **caractéristiques des patients**, n'étaient pas similaires dans les deux groupes à l'inclusion. On observe en effet un taux plus important de patients diabétiques dans le groupe MICE ($p=0,015$). Dans ce groupe le tour de taille est en moyenne de 10cm de plus que dans le groupe HIIT. Ceci pourrait impacter nos résultats étant donné que les patients diabétiques sont connus pour présenter une intolérance à l'effort plus importante ^{278,279}, une moindre réponse à l'entraînement ²⁸⁰ et une dysautonomie cardiovasculaire. Cette dernière concerne entre 2,5% et 90% des patients diabétiques en fonction de l'ancienneté du diabète et de sa gravité ^{281,282}. Dans notre travail en effet on ne retrouve pas d'amélioration du $VO_2\text{max}$ chez les diabétiques (+ 2,47 ml/min.kg, $p=0,6857$).

Sur l'analyse VFC, plusieurs anomalies dans le signal sont fréquemment retrouvées chez les patients diabétiques. Les paramètres les plus impactés sont le spectre des basses et moyennes fréquences au repos, sur les 24h ²⁸³. Dans notre étude la variation des HFnu% (critère de jugement principal) n'est pas due au fait que le patient soit diabétique ou non ($p=51$).

Les patients étaient relativement jeunes, seuls 5 d'entre eux avaient des plus de 70ans (Figure 52), avec une IC qui apparaît plutôt de bons pronostiques à la vue des données initiales sur la VO₂max, le pouls d'O₂, la puissance circulatoire et le SDNN ^{5,269,284}.

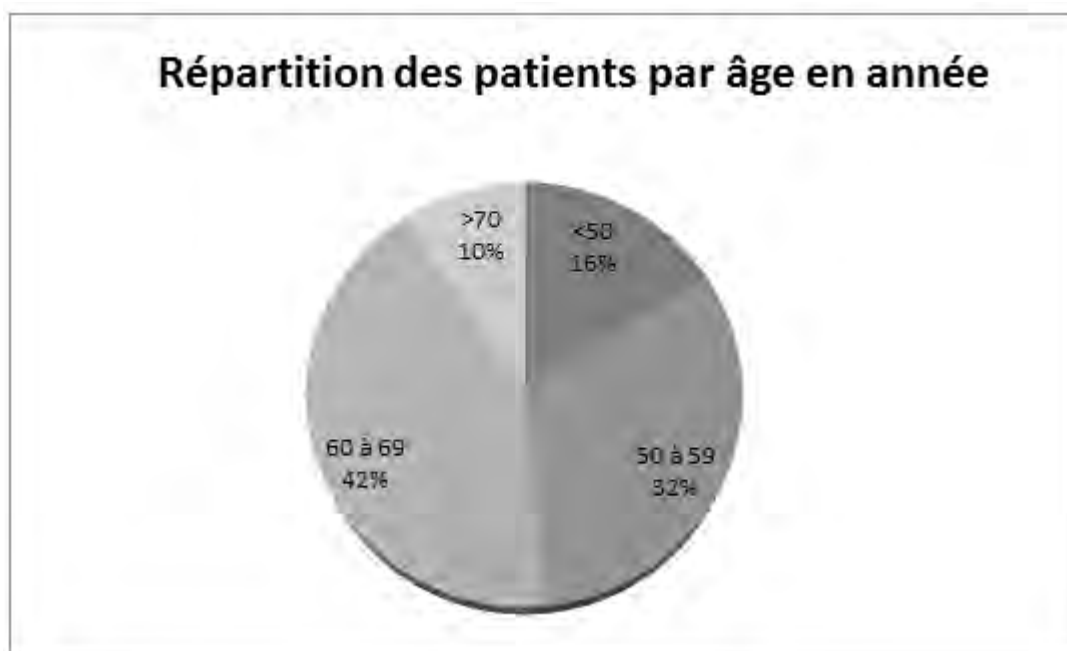


Figure 52: Répartition des patients par âge en année

Nous avons dû constater que lors du déroulé de l'étude, 5 patients ont eu des modifications de la posologie d'IEC (2 majorations de la posologie et 2 arrêt de traitements dans le groupe MICE, et une augmentation de la posologie dans le groupe 4 dans le groupe MICE et 1 dans le groupe HIIT). Il est admis que l'angiotensine II a une activité inhibitrice vagale ²⁸⁵. Cependant, l'effet d'un traitement IEC sur l'analyse spectrale entraîne des modifications dans la bande des BF et non sur les HF, ce qui limite l'impact des modifications des thérapeutiques dans l'analyse de la puissance HF ²⁸⁶.

Le résultat sur l'évolution des volumes ventriculaires observés sur l'échocardiographie, à la suite de l'entraînement après HIIT est minime et très discutable dans la mesure où il existe une variabilité inter opérateur et de l'examen en lui-même de 5%.

En ce qui concerne **l'évaluation de la fonction endothéliale**, il se peut que la technique d'évaluation que nous avons utilisée ait une perte de sensibilité aux changements pour les patients ayant une réponse endothéliale subnormale. De plus, la fonction endothéliale des sujets dans notre étude était le plus souvent dans la norme (75% au-dessus de 0,5 de LnRHI) pouvant être expliquée par un traitement pharmacologique optimal ²⁸⁷. Enfin, la dysfonction endothéliale est décrite comme une atteinte systémique. Cependant certaines études ont montré que l'amélioration de la fonction endothéliale après exercice sur cycloergomètre n'était observée que sur le membre entraîné et non retrouvé sur l'artère brachiale ²³⁴. Dans notre protocole, nous avons étudié la fonction endothéliale au niveau de l'index, le résultat obtenu pourrait ne pas être représentatif de l'effet de l'exercice qui cible les membres inférieurs et le myocarde même si les études de validation de l'ENDOPAT ont montré une corrélation avec la fonction endothéliale coronarienne ⁴⁵.

La variabilité de la VFC peut différer d'un jour à l'autre (variabilité « inter jour »). On aurait pu penser que l'utilisation de mesures répétées de la VFC aurait pu limiter un éventuel impact sur la fiabilité des données. Cependant, même si peu d'études ont étudié l'analyse VFC sur 24 heures, les données disponibles suggèrent que la mesure reste stable chez le sujet sain et en post infarctus du myocarde ^{288,289}. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude similaire chez le patient IC.

L'analyse de la VFC sur Holter ECG ne peut s'affranchir des facteurs de confusion venant influencer la VFC indépendamment du SNA comme la position du sujet, l'activité physique et la respiration ²⁹⁰. Afin de s'affranchir de ce biais nous avons standardisé l'évaluation par Holter ECG en demandant au sujet de rester au repos et de ne prendre que la nuit comme variable d'analyse.

Le rapport BF/HF a été proposé pour quantifier la relation entre le SNS et le SNP, et ainsi être le témoin de l'équilibre sympathovagal ²⁹¹. Cependant, Billman et al. ne considèrent pas que

ce paramètre soit une représentation fidèle de cet équilibre, puisque la composante BF n'est pas l'unique reflet de l'activation du SNS. De plus, les interactions entre les deux branches du SNA ne sont pas linéaires et parfois non réciproques. ²⁹².

Enfin **la mesure de la fréquence cardiaque de récupération** s'est faite en récupération passive alors que la plupart des études l'évaluent en récupération active, nous empêchant de comparer les résultats concernant sa valeur absolue, sa variation relative restant quant à elle exploitable ⁸.

Le dosage des catécholamines plasmatiques est moins sensible et reproductible comparé à d'autres techniques de mesure du SNA comme par exemple la MSNA chez les patients IC. ²⁹³. D'autre part, le laboratoire de biologie auquel nous avons fait appel utilise une méthode de dosage par congélation et électrochimie. Cette méthode peut être responsable d'une variabilité entre 8 et 15% pour des mesures de NAD se situant entre 300-4000 pmol. Il n'est pas exclu que cette variabilité dans le dosage de la noradrénaline soit supérieure aux changements attendus après entraînement.

Chapitre 6: Retombées/perspectives

Nous avons choisi d'utiliser un protocole guidé par l'étude de Meyer et al, combinant de courtes périodes d'exercices associées à des phases de récupération passive, plus réalisables chez les patients très déconditionnés tout en préservant les bénéfices attendus.¹⁸⁶

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'exercice HIIT entraîne des stimuli plus intenses sur les muscles périphériques sans majorer le travail cardiaque contrairement à un mode d'entraînement continu.

Compte tenu des éléments limitants que nous avons évoqués, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique prospective, à large effectif, sur long suivi des patients. Elle pourrait permettre de vérifier que le protocole HIIT peut être facilement initié dans d'autres centres de rééducation. Cette étude permettrait également de confirmer ou non nos résultats sur une population de patients IC plus importante et d'évaluer la stabilité dans le temps des bénéfices de l'entraînement à l'effort et son impact en termes de pronostique. Il serait particulièrement intéressant d'inclure un groupe MIXTE (combinaison d'un protocole HIIT et MICE) correspondant à celui utilisé le plus souvent au sein de nos centres de rééducation. L'évaluation des effets de l'entraînement sur les symptômes notamment la tolérance à l'effort et la qualité de vie est une des thématiques importantes à développer.

Le protocole d'entraînement par intervalle à haute intensité a été bien toléré par les patients. L'adhésion, pourtant souvent faible chez les patients IC^{179,294,295}, et ici plutôt bonne ce qui peut être la résultante d'un programme plus ludique et plus motivant.

D'autre part, ce programme de rééducation en SSR de courte durée, grâce à un bon rapport contrainte/efficacité, est aussi adapté pour des patients jeunes, actifs avec des obligations organisationnelles.

Ces éléments vont à l'encontre des résultats de l'étude multicentrique SMARTEX dans laquelle seule la moitié des patients avait suivi le protocole HIIT alors qu'ils étaient plus de 80% dans le groupe MICE. Le protocole HIIT utilisaient des intervalles longs (3minutes, 4minutes) à une forte intensité (90-95% FCmax/ 60-70% FCmax) faisant douter de la faisabilité d'un tel protocole ¹⁸⁷

L'aspect éducatif est essentiel dans le pronostique de ces patients pour les rendre acteurs de leur santé. En effet l'évolution de la morbi-mortalité est fortement dépendante du maintien au long court de l'activité physique comme cela a pu être déterminé par Belardinelli et al. dans une étude prospective sur une période de 10ans ²⁹⁶.

Quel que soit le protocole choisi, il doit être adapté à chaque patient. Son optimisation, à la lumière de notre étude, pourrait par exemple se faire par le biais de mesure répétée de la VFC pendant l'entraînement, selon un intervalle régulier dans le cadre d'un programme global de rééducation cardiaque.

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique aux multiples retentissements. La pharmacopée est en première ligne et permet une réduction notable de la morbi-mortalité. Les approches non pharmacologiques, telles que l'activité physique complètent la prise en charge entraînant des bénéfices tant sur le plan physiologique, que sur les symptômes et la qualité de vie. La rééducation cardiaque a un rôle central et propose une prise en charge globale, associée à un projet d'activité physique régulière sur le long terme.

Notre objectif, dans cette étude, était de comparer l'impact du protocole HIIT (entraînement avec des intervalles d'effort à haute intensité) à celui d'un protocole d'entraînement « classique » MICE (entraînement avec un effort continu d'intensité modéré) sur la restauration de la balance sympathovagale, que l'on sait défaillante dans cette pathologie. Le protocole HIIT a été bien toléré par les patients, et a conduit à une augmentation de la modulation vagale par rapport au groupe MICE. Le protocole HIIT a également pu montrer des bénéfices sur les capacités aérobies et le remodelage cardiaque.

Ces résultats pourraient avoir des implications cliniques importantes. En effet, un meilleur équilibre du système nerveux autonome pourrait diminuer le risque cardio-vasculaire, en particulier sur le plan rythmique, et ainsi améliorer la survie de ces patients. Par conséquent, il est raisonnable de penser que ce protocole HIIT, efficace dès 3 semaines, puisse être proposé au sein des centres de rééducation. De prochaines études pourront préciser les résultats obtenus et aider à l'élaboration d'un programme de rééducation.



Professeur Fabrice BOISSEZON
CHU Toulouse
TSA 50020 - 8, rue du Dr B. Cécot 9
31 053 Toulouse Cedex 9
N° 1440000 - 01 56 12 10 00

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Delahaye F, Roth O, Aupetit JF, de Gevigney G.** [Epidemiology and prognosis of cardiac insufficiency]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1393–403.
- [2] **MAGGIC.** The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–7.
- [3] **Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al.** B-Type Natriuretic Peptide Predicts Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2002;105:2392–7.
- [4] **Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al.** Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998;98:1510–6.
- [5] **Galinier M.** Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475–82.
- [6] **Wu L, Jiang Z, Li C, Shu M.** Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: A systematic review. *Int J Cardiol* 2014;174:857–60.
- [7] **Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H, et al.** Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003331.
- [8] **Myers J, Hadley D, Oswald U, Bruner K, Kottman W, Hsu L, et al.** Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1056–63.
- [9] **Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, Morgan TM, Goff DC, Soliman EZ, et al.** Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail Greenwich Conn* 2012;18:192–7.
- [10] **Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL.** Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:303–12.
- [11] **Larsen AI, Gjesdal K, Hall C, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K.** Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2004;11:162–7.
- [12] **Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, et al.** High-Intensity Interval Exercise Improves Vagal Tone and Decreases Arrhythmias in Chronic Heart Failure: *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:1861–7.
- [13] **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.

- [14] **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–327.
- [15] **Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Howlett JG, Fremes SE, Al-Hesayen A, et al.** The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization. *Can J Cardiol* 2014;30:249–63.
- [16] **Piña IL.** Cardiac Rehabilitation in Heart Failure: A Brief Review and Recommendations. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:223–9.
- [17] **Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al.** Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086–94.
- [18] **Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al.** Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–9.
- [19] **Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al.** A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000–2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
- [20] **Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al.** Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:158–68.
- [21] **McMurray, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
- [22] **Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al.** [Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network]. *Rev Med Interne* 2005;26:845–50.
- [23] **Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V.** National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012: Trends in hospitalization rates for HF and HF mortality in France. *Eur J Heart Fail* 2015;17:583–90.
- [24] **Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, et al.** Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:1274–9.
- [25] **Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ.** More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–22.

- [26] **Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP.** The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368–76.
- [27] **CNAMTS.** Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie. 2014;
- [28] **Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM.** Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med* 2011;124:136–43.
- [29] **Jeon Y-H, Kraus SG, Jowsey T, Glasgow NJ.** The experience of living with chronic heart failure: a narrative review of qualitative studies. *BMC Health Serv Res* 2010;10:77.
- [30] **Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, et al.** Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849–56.
- [31] **Rørth R, Wong C, Kragholm K, Fosbøl EL, Mogensen UM, Lamberts M, et al.** Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2016;134:999–1009.
- [32] **Nordgren L, Söderlund A.** Heart failure clients' encounters with professionals and self-rated ability to return to work. *Scand J Occup Ther* 2016;23:115–26.
- [33] **Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA.** An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1852–3.
- [34] **Sayer G, Bhat G.** The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. *Cardiol Clin* 2014;32:21–32.
- [35] **Komajda M, Pousset F, Isnard R, Lechat P.** The role of the neurohormonal system in heart failure. *Heart Br Card Soc* 1998;79:S17-23.
- [36] **Dobrek Ł, Thor P.** Neuroendocrine activation as a target of modern chronic heart failure pharmacotherapy. *Acta Pol Pharm* 2011;68:307–16.
- [37] **Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al.** Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:17058.
- [38] **Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG.** Arginine Vasopressin Receptor Signaling and Functional Outcomes in Heart Failure. *Cell Signal* 2016;28:224–33.
- [39] **Babick A, Elimban V, Zieroth S, Dhalla NS.** Reversal of cardiac dysfunction and subcellular alterations by metoprolol in heart failure due to myocardial infarction. *J Cell Physiol* 2013;228:2063–70.
- [40] **Colucci WS.** The effects of norepinephrine on myocardial biology: implications for the therapy of heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21:120-24.
- [41] **Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S.** Left Ventricular Remodelling in Aortic Stenosis. *Can J Cardiol* 2014;30:1004–11.

- [42] **Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM.** Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991;84:1589–96.
- [43] **Bank AJ, Lee PC, Kubo SH.** Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail* 2000;6:29–36.
- [44] **Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al.** Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310–4.
- [45] **Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al.** Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010;31:1142–8.
- [46] **Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP.** Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000. *J Vis Exp JoVE* [Internet] [cited 2017 May 28];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143035/>
- [47] **Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L.** Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med Lond Engl* 2012;17:79–84.
- [48] **Song EK, Moser DK, Rayens MK, Lennie TA.** Symptom Clusters Predict Event-Free Survival in Patients With Heart Failure: *J Cardiovasc Nurs* 2010;25:284–91.
- [49] **Witte KK, Clark AL.** Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:366–84.
- [50] **Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR.** Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86.
- [51] **O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS.** Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005;111:2313–8.
- [52] **Guazzi M, Boracchi P, Arena R, Myers J, Vicenzi M, Peberdy MA, et al.** Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail* 2010;16:799–805.
- [53] **Bird S, Smith A, James K.** Exercise benefits and prescription. Cheltenham: Stanley Thornes; 1998.
- [54] **Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR.** Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769–81.
- [55] **Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N.** Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079–87.

- [56] **Guazzi M.** Abnormalities in cardiopulmonary exercise testing ventilatory parameters in heart failure: pathophysiology and clinical usefulness. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:80–7.
- [57] **Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ.** Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:650–7.
- [58] **Piepoli, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ.** Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996;93:940–52.
- [59] **Dubé B-P, Agostoni P, Laveneziana P.** Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *Eur Respir Rev* 2016;25:317–32.
- [60] **Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, Coats AJ, Moxham J, Green M.** Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:529–34.
- [61] **Prado DML, Rocco EA, Silva AG, Rocco DF, Pacheco MT, Furlan V.** Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review. *Braz J Med Biol Res* [Internet] 2016 [cited 2017 Sep 8];49. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2016000700301&lng=en&tlng=en
- [62] **Franciosa JA, Park M, Levine TB.** Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:33–9.
- [63] **Clark AL, Swan JW, Laney R, Connelly M, Somerville J, Coats AJ.** The role of right and left ventricular function in the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Circulation* 1994;89:2062–9.
- [64] **Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, Wollschläger H, Lehmann M, Just H.** Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1989;79:491–502.
- [65] **Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, Hashimoto K, Chiba M, Hiramori K.** Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994;128:1164–9.
- [66] **Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB.** Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470–5.
- [67] **Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al.** Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364–73.
- [68] **Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA.** Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988;18:187–95.

- [69] **Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H.** Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751–9.
- [70] **Negrao CE, Middlekauff HR.** Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:51–60.
- [71] **McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S.** Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:789–96.
- [72] **Harrington D, Coats AJ.** Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:1865–72.
- [73] **Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ.** Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092–102.
- [74] **Adams KF, Patterson JH, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, et al.** Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J* 2009;157:926–32.
- [75] **Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W.** Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* 2017;1–9.
- [76] **Gstrein C, Meyer M, Anabitarte P.** Iron substitution in the treatment of chronic heart failure. *Swiss Med Wkly* 2017;100:w14453.
- [77] **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–61.
- [78] **Ucay O, Pouche M, Guiraud T, Besnier F, Pathak A, Labrunee M.** Vitamin D deficiency related to physical capacity during cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60:2–5.
- [79] **Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al.** Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:709–14.
- [80] **Kelly JP, Dunning A, Schulte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, et al.** Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail* 2016;4:617–24.
- [81] **McMurray, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.** Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- [82] **van Tol BAF, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G.** Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:841–50.

- [83] **Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S.** Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:411–7.
- [84] **Douard H.** Réadaptation de l'insuffisance cardiaque. *Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitescol11-53150* [Internet] 2010 [cited 2016 Dec 17];Available from: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/263852/resultatrecherche/77>
- [85] **Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al.** Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210–25.
- [86] **Piepoli, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al.** Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–57.
- [87] **Pavy B, Iliou M-C, Vergès-Patois B, Brion R, Monpère C, Carré F, et al.** French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:309–28.
- [88] **Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al.** Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–82.
- [89] **Pavy, M, Ca I, Ba V, Ra B, Ca M, Fb C, et al.** Référentiel des bonnes pratiques de la réadaptation cardiaque de l'adulte en 2011. [cited 2017 Mar 29];Available from: http://212.129.27.159/sites/default/files/pdf/RECO_referentiel_GERS_long_2011.pdf
- [90] **OMS,** editor. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé: CIF. Genève: 2001.
- [91] **Labrunée M, Satge J, Aillaud A, Galinier M, Bibe J-P, Rivière V, et al.** Exercice physique et insuffisance cardiaque. *Lett Médecine Phys Réadapt* 2012;28:35–42.
- [92] **Klompstra L, Jaarsma T, Strömberg A.** Physical activity in patients with heart failure: barriers and motivations with special focus on sex differences. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1603–10.
- [93] **Dontje ML, van der Wal MHL, Stolk RP, Brügemann J, Jaarsma T, Wijtvliet PEPJ, et al.** Daily Physical Activity in Stable Heart Failure Patients: *J Cardiovasc Nurs* 2013;1.
- [94] **Piepoli, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, et al.** Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association

- for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:664–81.
- [95] **Chevalier L, Lacoste C, Douard H, Koch M, Labbé L, Bordier P, et al.** [Segmental rehabilitation in cardiac failure: short and long-term results]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:819–24.
- [96] **Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant M-F, Salmi-Belmioub S, et al.** Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2005;12:226–33.
- [97] **Casillas J-M, Gremeaux V, Damak S, Feki A, Pérennou D.** Entraînement à l'effort au cours des pathologies cardiovasculaires. *Ann Réadapt Médecine Phys* 2007;50:386–402.
- [98] **Labrunée M, Gremeaux V, Guiraud T, Sanguignol F, Golay A, Pathak A.** Éducation thérapeutique du patient dans les pathologies cardiovasculaires. *Arch Cardiovasc Dis Suppl* 2012;4:299–309.
- [99] **Juillièrre Y, Jourdain P, Suty-Selton C, Béard T, Berder V, Maître B, et al.** Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:388–95.
- [100] **HAS.** Guide du parcours de soins - insuffisance cardiaque. 2014;
- [101] **Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin MF, et al.** Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Heart Fail* 2016;4:24–35.
- [102] **Lennie TA, Chung ML, Moser DK.** What Should We Tell Patients with Heart Failure about Sodium Restriction and How Should We Counsel Them? *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:219–26.
- [103] **Serratrice J, Verschueren A, Serratrice G.** Système nerveux autonome. [Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesne17-60767](https://www-em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesne17-60767) [Internet] 2012 [cited 2016 Dec 17]; Available from: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/753022/resultatrecherche/7>
- [104] **Shen MJ, Zipes DP.** Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. *Circ Res* 2014;114:1004–21.
- [105] **Tripodskiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J.** The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747–62.
- [106] **Floras JS.** Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure: Clinical Implications of an Updated Model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:375–85.

- [107] **Rajman I, Kendall MJ.** Sudden cardiac death and the potential role of beta-adrenoceptor-blocking drugs. *Postgrad Med J* 1993;69:903–11.
- [108] **Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman RD, Schwartz PJ.** Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991;68:1471–81.
- [109] **Chess GF, Tam RM, Calaresu FR.** Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975;228:775–80.
- [110] **Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S.** Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci Basic Clin* 2001;90:102–5.
- [111] **Grassi G, Giannattasio C, Saino A, Sabadini E, Capozzi A, Sampieri L, et al.** Cardiopulmonary receptor modulation of plasma renin activity in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1988;11:92–9.
- [112] **Giannattasio C, Marabini M, Cattaneo BM, Gronda E, Seravalle G, Carugo S, et al.** Evidence that in man reflex control of antidiuretic hormone originates from cardiac receptors: preliminary report. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1991;9:S64–65.
- [113] **Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG.** Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *J Clin Invest* 1974;53:1226–36.
- [114] **Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM.** Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1989;67:2095–100.
- [115] **Rotto DM, Kaufman MP.** Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1988;64:2306–13.
- [116] **Chowdhary S, Townend JN.** Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1999;97:5–17.
- [117] **Zucker IH, Liu JL.** Angiotensin II--nitric oxide interactions in the control of sympathetic outflow in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:27–43.
- [118] **Allen AM, Moeller I, Jenkins TA, Zhuo J, Aldred GP, Chai SY, et al.** Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res Bull* 1998;47:17–28.
- [119] **Felder RB, Yu Y, Zhang Z-H, Wei S-G.** Pharmacological Treatment of Heart Failure – A View from the Brain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:216–20.
- [120] **Felder RB, Francis J, Zhang Z-H, Wei S-G, Weiss RM, Johnson AK.** Heart failure and the brain: new perspectives. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R259–76.
- [121] **Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E.** Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–83.

- [122] **Schwartz PJ, Ferrari GMD.** Sympathetic–parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev* 2011;16:101–7.
- [123] **Kara T, Narkiewicz K, Somers VK.** Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 2003;177:377–84.
- [124] **Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, et al.** Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 1997;18:480–6.
- [125] **Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ.** A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;137:1050–6.
- [126] **Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF.** Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:2324–30.
- [127] **Floras JS.** Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:A72–84.
- [128] **Thames MD, Kinugawa T, Smith ML, Dibner-Dunlap ME.** Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:56A–60A.
- [129] **Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD.** Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257–63.
- [130] **Notarius CF, Millar PJ, Floras JS.** Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;40:1107–15.
- [131] **Lown B, Verrier RL.** Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165–70.
- [132] **Coumel P.** Cardiac Arrhythmias and the Autonomic Nervous System. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:338–55.
- [133] **Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD.** Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:618–24.
- [134] **Olsson G, Rehnqvist N.** Ventricular arrhythmias during the first year after acute myocardial infarction: influence of long-term treatment with metoprolol. *Circulation* 1984;69:1129–34.
- [135] **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
- [136] **Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL.** Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874–80.

- [137] **Brack KE, Coote JH, Ng GA.** Vagus nerve stimulation inhibits the increase in Ca²⁺ transient and left ventricular force caused by sympathetic nerve stimulation but has no direct effects alone--epicardial Ca²⁺ fluorescence studies using fura-2 AM in the isolated innervated beating rabbit heart. *Exp Physiol* 2010;95:80–92.
- [138] **Newton GE, Parker AB, Landzberg JS, Colucci WS, Parker JD.** Muscarinic receptor modulation of basal and beta-adrenergic stimulated function of the failing human left ventricle. *J Clin Invest* 1996;98:2756–63.
- [139] **van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK.** Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449–54.
- [140] **Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al.** Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823–30.
- [141] **De Ferrari GM, Sanzo A, Bertoletti A, Specchia G, Vanoli E, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2285–90.
- [142] **Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S.** The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci Basic Clin* 2017;
- [143] **Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Dewar E, Lambert G.** Norepinephrine spillover to plasma during steady-state supine bicycle exercise. Comparison of patients with congestive heart failure and normal subjects. *Circulation* 1988;78:516–21.
- [144] **Cody RJ.** Neurohormonal influences in the pathogenesis of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 1989;7:73–86.
- [145] **Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al.** Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819–23.
- [146] **Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L.** Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730–6.
- [147] **Barretto ACP, Santos AC, Munhoz R, Rondon MUPB, Franco FG, Trombetta IC, et al.** Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009;135:302–7.
- [148] **La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet Lond Engl* 1998;351:478–84.
- [149] **Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, et al.** Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of

- congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422–30.
- [150] **De Jong MJ, Randall DC.** Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:186-195; quiz 196-197.
- [151] **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al.** Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:1645–50.
- [152] **Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ.** Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:59–63.
- [153] **Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Porta A, et al.** Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:357–62.
- [154] **Bilchick KC, Fetters B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al.** Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.
- [155] **Binder T, Frey B, Porenta G, Heinz G, Wutte M, Kreiner G, et al.** Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 1992;15:2215–20.
- [156] **Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, Inserra C, Klersy C, Campana C, et al.** Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. *Am Heart J* 2000;139:1088–95.
- [157] **Floras JS, Ponikowski P.** The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:1974–82.
- [158] **Euler US v.** Identification of the Sympathomimetic Ergone in Adrenergic Nerves of Cattle (Sympathin N) with Laevo-Noradrenaline. *Acta Physiol Scand* 1948;16:63–74.
- [159] **Brown GL, Gillespie JS.** The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat. *J Physiol* 1957;138:81–102.
- [160] **Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al.** Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11:3–20.
- [161] **Klabunde R.** Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- [162] **Grassi G, Esler M.** How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999;17:719–34.

- [163] **Patel HC, Rosen SD, Lindsay A, Hayward C, Lyon AR, di Mario C.** Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. *Int J Cardiol* 2013;170:107–17.
- [164] **ESC/NASPE.** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–65.
- [165] **Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C.** Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162–7.
- [166] **Neto EPS, Neidecker J, Lehot JJ.** Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. *Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues07507658v0022i0503001345* [Internet] 2003 [cited 2016 Dec 17];Available from: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/16423/resultatrecherche/10>
- [167] **Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM.** Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376–81.
- [168] **Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S.** Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482–92.
- [169] **Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD.** Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994;90:234–40.
- [170] **Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ.** Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988;61:1292–9.
- [171] **Laffi G, Lagi A, Cipriani M, Barletta G, Bernardi L, Fattorini L, et al.** Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatol Baltim Md* 1996;24:1063–7.
- [172] **Stein PK, Rich MW, Rottman JN, Kleiger RE.** Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1995;129:975–81.
- [173] **Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN.** Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487–98.
- [174] **Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R.** Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:321–31.
- [175] **McDonald CD, Burch GE, Walsh JJ.** Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. *Am J Med* 1972;52:41–50.
- [176] **Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR.** Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506–15.

- [177] **Smart N, Marwick TH.** Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693–706.
- [178] **Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS, ExTraMATCH Collaborative.** Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
- [179] **O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al.** Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–50.
- [180] **Brisset U, Monpère C.** Le réentraînement chez l'insuffisant cardiaque. Un point sur les différentes études et modalités pratiques de la rééducation. *Sci Sports* 2012;27:319–32.
- [181] **Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A.** Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:975–82.
- [182] **Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel TH.** Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:597–603.
- [183] **Swain DP, Franklin BA.** Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol* 2006;97:141–7.
- [184] **Koufaki P, Mercer TH, George KP, Nolan J.** Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. *J Rehabil Med* 2014;46:348–56.
- [185] **Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, et al.** Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:733–40.
- [186] **Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, Bosquet L, et al.** High-Intensity Interval Exercise in Chronic Heart Failure: Protocol Optimization. *J Card Fail* 2012;18:126–33.
- [187] **Ellingsen Ø, Halle M, Conraads VM, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al.** High Intensity Interval Training in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017;CIRCULATIONAHA.116.022924.
- [188] **Iellamo F, Caminiti G, Sposato B, Vitale C, Massaro M, Rosano G, et al.** Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med* 2014;9:547–52.
- [189] **Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Vitale C, Castagna C, Massaro M, et al.** Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:2561–5.

- [190] **Tabet J-Y, Meurin P, Ben Driss A, Thabut G, Weber H, Renaud N, et al.** Determination of exercise training heart rate in patients on beta-blockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2006;13:538–43.
- [191] **Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI.** High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J* 2009;158:734–41.
- [192] **Meyer P, Gayda M, Normandin É, Guiraud T, Juneau M, Nigam A.** “High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation.” *Am Heart J* 2009;158:734-41. *Am Heart J* 2010;159:e21.
- [193] **Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, et al.** Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:306–12.
- [194] **Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Börjesson M, et al.** Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1333–56.
- [195] **Fu T-C, Wang C-H, Lin P-S, Hsu C-C, Cherng W-J, Huang S-C, et al.** Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:41–50.
- [196] **Roditis P, Dimopoulos S, Sakellariou D, Sarafoglou S, Kaldara E, Venetsanakos J, et al.** The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2007;14:304–11.
- [197] **Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Maroulidis G, et al.** Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2006;13:67–73.
- [198] **Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, Bosquet L, et al.** Acute Responses to Intermittent and Continuous Exercise in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol* 2013;29:466–71.
- [199] **Smart NA, Dieberg G, Giallauria F.** Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;166:352–8.
- [200] **Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P.** Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1359–64.
- [201] **Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L.** High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. *Sports Med* 2012;42:587–605.

- [202] **Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A.** Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173–82.
- [203] **Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M.** Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2002;52:47–55.
- [204] **Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S, et al.** Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:706–15.
- [205] **Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al.** Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119–31.
- [206] **Carles S, Curnier D, Pathak A, Roncalli J, Bousquet M, Garcia J-L, et al.** Effects of Short-Term Exercise and Exercise Training on Cognitive Function Among Patients With Cardiac Disease: *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27:395–9.
- [207] **Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Macko RF.** Improved Cerebral Vasomotor Reactivity After Exercise Training in Hemiparetic Stroke Survivors. *Stroke* 2011;42:1994–2000.
- [208] **Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S.** Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003331.
- [209] **Haykowsky, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM.** Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013;111:1466–9.
- [210] **Hsu C-Y, Hsieh P-L, Hsiao S-F, Chien M-Y.** Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *BioMed Res Int* [Internet] 2015 [cited 2017 Mar 13];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620239/>
- [211] **Daniilidis K, Martinelli N, Marinozzi A, Denaro V, Gosheger G, Pejman Z, et al.** Recreational sport activity after total replacement of the first metatarsophalangeal joint: a prospective study. *Int Orthop* 2010;34:973–9.
- [212] **Kingwell BA.** Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000;14:1685–96.
- [213] **Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LNJ, Braga AMFW, Rondon MUPB, et al.** Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail* 2007;9:630–6.
- [214] **Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FGM, et al.** Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:822–9.

- [215] **Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al.** The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854–60.
- [216] **Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS.** Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–7.
- [217] **Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G.** Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:834–40.
- [218] **Adamopoulos S, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Rosano G, Sleight P, et al.** Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995;16:1380–6.
- [219] **Pietilä M, Malmiemi K, Vesalainen R, Jartti T, Teräs M, Nägren K, et al.** Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac (11)C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2002;43:773–9.
- [220] **Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Rondon MUPB, Oliveira P, et al.** Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H1096-1102.
- [221] **Piepoli MF, Scott AC, Capucci A, Coats AJ.** Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:295–303.
- [222] **Li Y-L, Ding Y, Agnew C, Schultz HD.** Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol* 2008;105:782–90.
- [223] **Kiilavuori K, Näveri H, Leinonen H, Härkönen M.** The effect of physical training on hormonal status and exertional hormonal response in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:456–64.
- [224] **Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, et al.** Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999;138:233–40.
- [225] **Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, et al.** Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239–49.
- [226] **Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli MF, Mammini C, Clerico A, et al.** Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1835–9.
- [227] **Rengo G, Pagano G, Parisi V, Femminella GD, de Lucia C, Liccardo D, et al.** Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:384–9.

- [228] **Haack KKV, Zucker IH.** Central Mechanisms for Exercise Training-Induced Reduction in Sympatho-Excitation in Chronic Heart Failure. *Auton Neurosci Basic Clin* 2015;0:44–50.
- [229] **Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D.** Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2006;13:818–25.
- [230] **Hornig B, Maier V, Drexler H.** Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210–4.
- [231] **Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al.** Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709–15.
- [232] **De Matos LDNJ, Gardenghi G, Rondon MUPB, Soufen HN, Tirone AP, Barretto ACP, et al.** Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail* 2004;10:496–502.
- [233] **Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, et al.** Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:392–7.
- [234] **Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T, et al.** Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2003;67:505–10.
- [235] **Mammi C, la Sala A, Volterrani M, Gatta L, Antelmi A, Feraco A, et al.** Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:642–50.
- [236] **Sandri M, Viehmann M, Adams V, Rabald K, Mangner N, Höllriegel R, et al.** Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:349–58.
- [237] **Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al.** Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002;86:317–23.
- [238] **Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al.** Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:706–13.
- [239] **Isaksen K, Munk PS, Valborgland T, Larsen AI.** Aerobic interval training in patients with heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: a controlled study evaluating feasibility and effect. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:296–303.

- [240] **Benda NMM, Seeger JPH, Stevens GGCF, Hijmans-Kersten BTP, van Dijk APJ, Bellersen L, et al.** Effects of High-Intensity Interval Training versus Continuous Training on Physical Fitness, Cardiovascular Function and Quality of Life in Heart Failure Patients. *PloS One* 2015;10:e0141256.
- [241] **Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA.** High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 2015;119:753–8.
- [242] **Smart NA, Steele M.** A comparison of 16 weeks of continuous vs intermittent exercise training in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail Greenwich Conn* 2012;18:205–11.
- [243] **Tasoulis A, Papazachou O, Dimopoulos S, Gerovasili V, Karatzanos E, Kyprianou T, et al.** Effects of interval exercise training on respiratory drive in patients with chronic heart failure. *Respir Med* 2010;104:1557–65.
- [244] **Haykowsky, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM.** A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2329–36.
- [245] **Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D.** Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;221:867–76.
- [246] **Ulbrich AZ, Angarten VG, Schmitt Netto A, Sties SW, Bündchen DC, Mara LS de, et al.** Comparative effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on quality of life in patients with heart failure: Study protocol for a randomized controlled trial. *Clin Trials Regul Sci Cardiol* 2016;13:21–8.
- [247] **Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, et al.** Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol* 2015;179:269–74.
- [248] **Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L, ELVD-CHF Study Group.** Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003;108:554–9.
- [249] **Tomczak CR, Thompson RB, Paterson I, Schulte F, Cheng-Baron J, Haennel RG, et al.** Effect of acute high-intensity interval exercise on postexercise biventricular function in mild heart failure. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 2011;110:398–406.
- [250] **Chen YM, Li ZB, Zhu M, Cao YM.** Effects of exercise training on left ventricular remodelling in heart failure patients: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012;66:782–91.

- [251] **Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al.** Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1797–805.
- [252] **Smart NA, Steele M.** Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2010;140:260–5.
- [253] **European Heart Failure Training Group.** Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J* 1998;19:466–75.
- [254] **Billman GE.** Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171–93.
- [255] **Ali A, Mehra MR, Malik FS, Lavie CJ, Bass D, Milani RV.** Effects of aerobic exercise training on indices of ventricular repolarization in patients with chronic heart failure. *Chest* 1999;116:83–7.
- [256] **Billman GE.** Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 2002;92:446–54.
- [257] **Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, et al.** Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1067–73.
- [258] **Torres SH, Almeida D, Rosenthal J, Lozada-femández Y, Hernández N.** Skeletal Muscle Changes with Training in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardpulm Rehabil* 1990;10:271–8.
- [259] **Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al.** Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000;283:3095–101.
- [260] **Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, et al.** Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1101–6.
- [261] **Gordon A, Tyni-Lenné R, Persson H, Kaijser L, Hultman E, Sylvén C.** Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1996;19:568–74.
- [262] **Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes J-B, Skomedal T, Wisløff U, et al.** Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005;67:161–72.
- [263] **Wisløff U, Ellingsen Ø, Kemi OJ.** High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? *Exerc Sport Sci Rev* 2009;37:139–46.

- [264] **Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR.** Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324–9.
- [265] **Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD.** Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2004;97:1866–73.
- [266] **Van Laethem C, Van De Veire N, De Backer G, Bihija S, Seghers T, Cambier D, et al.** Response of the oxygen uptake efficiency slope to exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:625–9.
- [267] **McConnell TR, Mandak JS, Sykes JS, Fesniak H, Dasgupta H.** Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality of life. *J Cardpulm Rehabil* 2003;23:10–6.
- [268] **Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ.** Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1170–5.
- [269] **Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F, Seknadji P, Logeart D, Laperche T, et al.** Comparison of the long term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997;78:572–6.
- [270] **Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M.** A non-invasively determined surrogate of cardiac power (“circulatory power”) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806–14.
- [271] **Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, Weber H, Renaud N, Cohen-Solal A.** [Exercise training in cardiac patients: usefulness of the cardiopulmonary exercise test]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2006;55:178–86.
- [272] **Wu AHB, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al.** Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–31.
- [273] **Gademan MGJ, Swenne CA, Verwey HF, van der Laarse A, Maan AC, van de Vooren H, et al.** Effect of Exercise Training on Autonomic Derangement and Neurohumoral Activation in Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2007;13:294–303.
- [274] **Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS.** The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med Auckl NZ* 2015;45:679–92.
- [275] **Deljanin Ilic M, Ilic S, Lazarevic G, Kocic G, Pavlovic R, Stefanovic V.** Impact of interval versus steady state exercise on nitric oxide production in patients with left ventricular dysfunction. *Acta Cardiol* 2009;64:219–24.

- [276] **Green DJ, Eijssvogels T, Bouts YM, Maiorana AJ, Naylor LH, Scholten RR, et al.** Exercise training and artery function in humans: nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2014;117:345–52.
- [277] **Meyer K, Lehmann M, Sünder G, Keul J, Weidemann H.** Interval versus continuous exercise training after coronary bypass surgery: a comparison of training-induced acute reactions with respect to the effectiveness of the exercise methods. *Clin Cardiol* 1990;13:851–61.
- [278] **Baldi JC, Wilson GA, Wilson LC, Wilkins GT, Lamberts RR.** The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. *Sports Med Auckl NZ* 2016;46:1605–17.
- [279] **Keytsman C, Dendale P, Hansen D.** Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med Auckl NZ* 2015;45:985–95.
- [280] **Labrunée M, Antoine D, Vergès B, Robin I, Casillas J-M, Gremeaux V.** Effects of a home-based rehabilitation program in obese type 2 diabetics. *Ann Phys Rehabil Med* 2012;55:415–29.
- [281] **DCCT.** The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–23.
- [282] **Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE.** Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995;45:773–80.
- [283] **Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA.** Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1992;9:806–14.
- [284] **Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K.** Peak VO(2): a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000;101:1080–2.
- [285] **Townend JN, Al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH.** Modulation of Cardiac Autonomic Control in Humans by Angiotensin II. *Hypertension* 1995;25:1270–5.
- [286] **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220–2.
- [287] **Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C.** Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2012;7:21–32.
- [288] **Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al.** Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626–30.

- [289] **Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, et al.** Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:1668–76.
- [290] **Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al.** Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132-141.
- [291] **Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, et al.** Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1984;2:S383-385.
- [292] **Billman GE.** The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* [Internet] 2013 [cited 2017 Sep 16];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576706/>
- [293] **Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G.** Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1997;92:285–9.
- [294] **Barbour KA, Miller NH.** Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008;13:81–9.
- [295] **Støylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen Ø.** Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMART-EX-HF--rationale and design. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:813–21.
- [296] **Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A.** 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1521–8.

IMPACT DE L'ENTRAINEMENT AEROBIE SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME CARDIOVASCULAIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE. COMPARAISON ENTRE EXERCICE CONTINU ET EXERCICE EN INTERVALLE.

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction

Le dérèglement du système autonome chez l'insuffisant cardiaque est à l'origine d'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et de trouble du rythme. L'étude HRVFIT1 a montré qu'une seule session d'entraînement par intervalle à haute intensité (HIIT) a un impact plus favorable qu'un entraînement de type continu (MICE) sur le tonus vagal (Guiraud et al. 2013).

Objectif

La présente étude fait suite à HRVFIT1 et a pour objectif principal de comparer les mêmes protocoles d'entraînement HIIT et MICE, sur l'amélioration de la balance sympathovagale après une période de 3 semaines à partir de la mesure de la VFC sur holter de 24H.

Matériel et méthode

L'étude HRVFIT2 est un essai prospectif randomisé, incluant entre Mai 2015 et Septembre 2017, 31 patients insuffisants cardiaques stabilisés, de stade NYHA I à III, avec une fraction d'éjection ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%. Les patients ont été randomisés en deux groupes d'entraînement : HIIT ou MICE.

Résultats

Le protocole HIIT a montré sa supériorité par rapport au protocole MICE sur l'équilibre autonome, avec augmentation des hautes fréquences (26%, $p < 0,001$) (inter groupe $p < 0,01$) mais aussi sur la rapidité de décroissance de la fréquence cardiaque en récupération et sur le pic de VO_2 ($p = 0,01$). Enfin, la FEVG augmentait de façon significative dans le groupe HIIT ($p = 0,03$).

Conclusion

Notre étude a montré que le protocole d'entraînement HIIT choisi engendrait des modulations plus grande du SNA que le protocole MICE après 3 semaines. Ces résultats pourraient faire l'objet d'études plus vastes multicentriques pour les objectiver à plus large échelle.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of aerobic training on cardiovascular autonomic nervous system in systolic heart failure - Comparison between continuous and interval training

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : insuffisance cardiaque, système nerveux autonome, entraînement aérobie continu, entraînement aérobie par intervalle, variabilité sinusale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Marc LABRUNEE