



HAL
open science

Optimisation santé d'activités physiques par une régulation psychophysiological globale et intégrée

Chantal Verkindt

► **To cite this version:**

Chantal Verkindt. Optimisation santé d'activités physiques par une régulation psychophysiological globale et intégrée. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de la Réunion, 2019. tel-04319611

HAL Id: tel-04319611

<https://hal.univ-reunion.fr/tel-04319611>

Submitted on 3 Dec 2023

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

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

Habilitation à Diriger des Recherches
Section CNU 74 _ Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Optimisation santé d'activités physiques
par une régulation psychophysiological globale et intégrée

Chantal VERKINDT

Maître de Conférence à l'Université de la Réunion

Soutenance le 10 décembre 2019 devant le jury composé de :

Professeur Georges DALLEAU, Université de la REUNION

Professeur Nicolas Peyrot, université du Mans

Rapporteur

Professeur Anne Vuillemin, Université de Nice

Rapporteur

Professeur Pascale Duché, Université de Toulon

Rapporteur

Professeur Gregory NINOT, Université de Montpellier

Référent scientifique

Ecole Doctorale « Sciences, Technologie et Santé (ED STS 542)
Laboratoire Ingénierie Recherche, Intervention Sport Santé Environnement – EA4075

Remerciements

Je tiens à remercier tous mes collègues du laboratoire IRISSE avec qui j'ai partagé depuis 2003 de très bon moments de recherche et d'autres de fou-rires sur des sujets divers et variés. Nous avons refait le monde et la science tant de fois au cours de ces 16 dernières années, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance ! Cet environnement professionnel et néanmoins amical m'a permis d'évoluer et de progresser à mon rythme dans ce nouveau champ de recherche qu'était pour moi les STAPS. Il a aussi été parfois un refuge, et a souvent permis de surmonter les moments difficiles rencontrés parfois dans l'exercice de responsabilités professionnelles ou encore dans mon parcours personnel. Merci à Georges, à Pierre, à Xavier, à Nicolas, à Teddy, à Muriel, à Nicolas (l'autre), et aussi à Nathan et à Florian. Merci à Bruno et Laurent qui relèvent tous les défis techniques qui leur sont posés. Merci à Thierry, à Vanessa, à Véronique, à Audrey dont l'efficacité et la bonne humeur au quotidien participent à minimiser tous les tracas administratifs et au plaisir que j'ai à venir quotidiennement sur ce campus. Merci encore à Céline et à Claire, les deux doctorantes avec qui j'ai eu l'occasion de faire mes armes dans l'encadrement et la direction de thèse. Leur confiance et leur travail m'ont honorée et rendu fière.

Je remercie les professeurs Anne Vuillemin, Pascale Duché et Nicolas Peyrot pour avoir accepté d'être rapporteurs sur ce manuscrit d'HDR et de faire le déplacement jusqu'à la Réunion pour la soutenance. Merci pour leur bienveillance et leur compréhension. Je remercie aussi chaleureusement le professeur Gregory Ninot pour avoir accepté d'être le référent scientifique de cette HDR et pour sa participation au jury ; Je lui exprime ma reconnaissance pour son engagement depuis 4 ans dans la formation de nos étudiants de Master APA, pour les échanges scientifiques de grande qualité dont il m'a fait bénéficier et pour son amitié. Merci enfin une nouvelle fois à Georges Dalleau pour son soutien depuis mon arrivée à la Réunion, pour son accueil et son accompagnement au sein du laboratoire et pour avoir accepté de participer au jury de cette HDR.

Enfin, je voudrais témoigner ici de ma gratitude envers mes proches pour être toujours là malgré l'éloignement depuis 25 ans. Mon frère qui a toujours su stimuler, depuis l'enfance, ma curiosité scientifique et qui reste mon complice de toujours ; mon parrain et ma marraine pour tous les bons moments passés ensemble en vacances et pour les longues discussions qui ouvrent l'esprit sur le monde. Enfin et surtout Guy, pour tout l'amour qu'il m'a donné pendant 25 ans. Cet amour a ouvert tous les possibles.

RESUME

De formation initiale Neurosciences, j'ai travaillé plusieurs années sur l'organisation tonotopique du cortex auditif chez l'homme, puis sur la localisation des générateurs cérébraux à l'origine de certaines ondes cérébrales post-décisionnelles liées à l'attention.

Ma reconversion dans le domaine STAPS depuis 2003 m'a amenée à m'intéresser dans un premier temps aux aspects neurophysiologiques du contrôle moteur et en particulier de l'équilibre statique et dynamique. Dans un deuxième temps, et parallèlement à ma très forte implication dans la création, puis le développement de la filière de formation « Activités Physiques Adaptées, santé », mes thématiques de recherche se sont orientées vers l'optimisation de programmes de réentraînement dans le cadre de différentes pathologies chroniques (insuffisance cardiaque, déficiences métaboliques, Ataxie de Friedreich, Cancer).

Sur ces thématiques, j'ai co-encadré une thèse soutenue en 2013 et dirigé plusieurs mémoires de Master. J'ai également participé activement à plusieurs projets d'équipe du laboratoire IRISSE (DIABETIC ; OBELIX) et mis en place en collaboration avec le centre des maladies rares du CHU une étude visant à évaluer la tolérance à l'effort de patients atteints de la forme tardive de l'Ataxie de Friedreich.

Actuellement, avec toujours en ligne de mire l'optimisation de la prise en charge en Activités Physiques Adaptées de patients souffrant de maladies chroniques et/ou subissant des traitements lourds à l'origine d'effets secondaires persistants, j'ai initié et coordonné la mise en place d'un protocole d'étude clinique randomisée contrôlée dans le service d'hémo-oncologie du CHU de la Réunion (Etude APACCHE). En parallèle, j'ai également initié en 2018 un projet d'enquête régionale auprès de patients en rémission d'un cancer afin d'évaluer la persistance des symptômes post-traitement et les facteurs de récupération en lien avec le parcours de soin et la pratique régulière d'une activité physique. Cette enquête est en cours de réalisation depuis avril 2019. Enfin, je coordonne actuellement un projet R&D autour d'un capteur embarqué permettant l'acquisition synchronisée de différents signaux physiologiques et du mouvement.

Ces travaux préparent le terrain à de futures études concernant la caractérisation et l'optimisation des exercices physiques proposés aux patients et susceptibles de renforcer ou de rééquilibrer les systèmes de régulation physiologique altérés par la maladie et/ou les traitements. Pour atteindre ce dernier objectif, je m'intéresse depuis peu à la synchronisation des rythmes physiologiques et aux modalités d'exercice qui pourraient amplifier cette synchronisation. L'ensemble de ces éléments seront développés dans le document de synthèse pour mon HDR selon le plan proposé ci-dessous.

TABLE DES MATIERES

RESUME	3
<u>I EXPERIENCE PROFESSIONNELLE</u>	6
CURRICULUM VITAE	7
FORMATION UNIVERSITAIRE ET DIPLOMES.....	7
EXPERIENCES PROFESSIONNELLES.....	7
ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT	8
RESPONSABILITES ADMINISTRATIVES ET PEDAGOGIQUES	8
PARTICIPATION A DES PROJETS DE RECHERCHE FINANCES	9
LISTE DES PUBLICATIONS	10
DIRECTION ET ENCADREMENTS DE TRAVAUX DE RECHERCHE.....	13
<u>II INTRODUCTION GENERALE SUR MON PARCOURS DE RECHERCHE ET D'ENCADREMENT</u>	15
<u>III OPTIMISATION DE L'EFFICACITE DES PROGRAMMES DE REENTRAINEMENT CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES CHRONIQUES</u>	22
LA PROBLEMATIQUE DES MALADIES CHRONIQUES	23
III.1 OPTIMISATION DE PROGRAMMES DE REENTRAINEMENT PROPOSES EN READAPTATION CARDIOVASCULAIRE	24
III.1.1 REENTRAINEMENT A L'EFFORT DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES : UNE METHODE INNOVANTE DE TRAVAIL INTERMITTENT A HAUTE INTENSITE.....	25
REFLEXIONS ET PERSPECTIVES	33
III.1.2 EFFETS AIGUS D'UN EXERCICE DE TYPE INTERMITTENT A HAUTE INTENSITE VERSUS UN EXERCICE DE TYPE CONTINU.....	34
III.1.3 EFFET D'UN PROGRAMME DE READAPTATION MULTIDISCIPLINAIRE CHEZ LES PATIENTS AOMI, DIABETIQUE DE TYPE 2	42
REFLEXIONS ET PERSPECTIVES :	46
III.1.4 IMPACT DE LA POURSUITE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE APRES UN PROGRAMME DE READAPTATION CARDIAQUE SUR CERTAINS MARQUEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	47
REFLEXIONS ET PERSPECTIVES COMPLEMENTAIRES	49
III.2 OPTIMISATION DE PROGRAMMES DE REENTRAINEMENT DANS LE CADRE DES DEFICIENCES METABOLIQUES	50
III.2.1 L'ETUDE LIPOXMAX.....	51
REFLEXIONS ET PERSPECTIVES	53
III.2.2 L'ETUDE OBELIX	54
REFLEXIONS COMPLEMENTAIRES	57
III.2.3 PROJET DIABETIC : RECONDITIONNEMENT INITIAL ET ESTIMATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE CHEZ LA PERSONNE DIABETIQUE DE TYPE 2	58
REFLEXIONS ET PERSPECTIVES	62
III.3 LE PROJET TECAP	63
<u>IV UNE NOUVELLE APPROCHE DE L'EXERCICE POUR LA SANTE : REGULATION PSYCHOPHYSIOLOGIQUE ET SNA</u>	66
IV.1 EQUILIBRE DU SNA ET MALADIES CHRONIQUES.....	67

IV.2 VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET CAS PARTICULIER DE LA COHERENCE CARDIAQUE	68
CONTEXTE ET REFLEXIONS	71
IV.3 IMPACT D'UN ENTRAINEMENT A LA COHERENCE CARDIAQUE ASSOCIE A UN PROGRAMME D'APA SUR LA VFC, LA SYMPTOMATOLOGIE POST-TRAITEMENT ET LA QUALITE DE VIE DE PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPATHIE MALIGNES	72
IV.3.1 ETUDE DE FAISABILITE D'UN PROGRAMME D'ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE CHEZ DES PATIENTS ADULTES EN REMISSION D'UNE HEMOPATHIE MALIGNNE OU D'UNE ALLOGREFFE.....	72
IV.3.2 L'ETUDE APACCHE	75
PERSPECTIVES LIEES A L'ETUDE APACCHE	82
DIRECTION SCIENTIFIQUE DU PROJET ET DIRECTION DE THESE.....	84
IV.4 LA VFC COMME INDICATEUR DE RECUPERATION CHEZ DES PATIENTS EN REMISSION D'UN CANCER : L'ENQUETE PASAPA-REPCA	85
<u>V PERSPECTIVES ET CONCLUSION</u>	<u>87</u>
V.1 STIMULATION DE L'ACTIVITE VAGALE ET EQUILIBRE DU SNA : ROLE DE LA SYNCHRONISATION DES RYTHMES AU COURS DE L'EXERCICE PHYSIQUE ?	88
V.2 LES GYMNASTIQUES TRADITIONNELLES CHINOISES : UNE PISTE POUR LA STIMULATION DE L'ACTIVITE VAGALE ?.....	90
V.3 LE PROJET BIOSYNCHRO	92
CONCLUSION.....	94
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES.....	95

I EXPERIENCE PROFESSIONNELLE

CURRICULUM VITAE

Chantal VERKINDT

Adresse professionnelle :

Laboratoire IRISSE EA4075 _ Ingénierie, Recherche, Intervention, Sport, Santé, Environnement
UFR Sciences de l'Homme et de l'Environnement
117 rue du Général Ailleret - 97430 Le Tampon

Tel : 02 62 57 95 96

e-mail : chantal.verkindt@univ-reunion.fr

Situation professionnelle actuelle: Maître de Conférence – Section STAPS

FORMATION UNIVERSITAIRE ET DIPLOMES

1995 et 2003 Qualification aux fonctions de maître de conférences Section 69 : Neurosciences

1994 : Doctorat de biologie humaine, mention Neurosciences

Université Claude Bernard Lyon I, Département de Biologie Humaine.

Unité 280 INSERM « processus cérébraux et traitement du signal »

Financement : MRT : Appel d'offre Cognisciences du Ministère de la Recherche.

Titre : « Etude électrophysiologique de l'organisation tonotopique du cortex auditif chez l'Homme »

Directeur : Jacques PERNIER, directeur de recherche INSERM (U280)

Co-encadrant : Olivier BERTRAND, Chargé de Recherche INSERM (U280)

Mention très honorable avec les félicitations du jury

1991 : DEA de Neurosciences, Université Claude Bernard Lyon I

1990 : Maîtrise de Physiologie mention Neurosciences, Université Claude Bernard Lyon I

1989 : Licence de Physiologie, Université Claude Bernard Lyon I

1986 : DUT Génie biologique, option analyse biologiques et biochimiques, Université de Montpellier

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

Depuis 2003 : Maître de conférence 74eme section

Université de la Réunion, Département STAPS, Laboratoire IRISSE EA 4075

Enseignement : Physiologie humaine – Neurophysiologie/contrôle moteur – Activités physique et vieillissement/ APA et maladies métaboliques/sédentarité – Gymnastique de santé - Neuroanatomie

Recherche : Régulation de la raideur neuromusculaire - Equilibre postural- optimisation de programme d'activité physique adaptée chez des patients atteints de maladies chroniques – synchronisation des rythme et équilibre du SNA.

2002-2003 : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Université de la Réunion, Département STAPS – Laboratoire DIMPS EA 4075

1996-2002 : Directrice du CEMAR

centre de rééducation et médecine traditionnelle. Tamatave, MADAGASCAR

1995 : Stagiaire postdoctorale, Laboratoire de neurosciences cognitives

Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

Recherche : Localisation d'une onde attentionnelle : Potentiels évoqués chez une population épileptique ayant subie une lobotomie frontale ou temporale.

1992-1994 : Allocataire de Recherche. Doctorante*INSERM U280 : Processus cérébraux et traitement du signal - Lyon*Recherche : Etude électrophysiologique de l'organisation tonotopique du cortex auditif chez l'Homme.

Potentiels évoqués – Magnétoencéphalographie – Utilisation de modèles de l'activité cérébrale.

Activités d'enseignement

Plus de 3970 heures (ETD) d'enseignement réalisés en licence et Master STAPS ainsi que sur le cursus des études médicales.

Quadriennal	HETD	Matières enseignées	niveau
2002-2006	192	Biologie-physiologie CM-TD	L
	200	Anatomie TD	L
	212	Physiologie de l'exercice CM-TD	L
	212	Sport et santé CM	L
2007-2010	242	Neurophysiologie CM TD	L
	242	Spécialité scientifique TD TP	L
	242	Principes d'entraînement CM-TD	M
	198	contrôle moteur	M
2011-2014	302	Neurophysiologie CM TD	L
	228	Spécialité scientifique TD TP	L
	228	fondamentaux du vieillissement CM-TD	L
	263	Gym de santé TD TP	L
		Neurophysiologie TD Neuro-anatomie	CEPES PACES
2015- 2019	265	Spécialité scientifique TP	L
	225	fondamentaux du vieillissement CM-TD	L
	234	Gym de santé TD TP	L
	261	Sédentarité et prévention CM-TD	L
	232	Déficiences métaboliques CM	L
		Régulation physiologique CM	M
		Contrôle moteur CM - TD	M
		Plasticité neuromusculaire CM-TD Neurophysiologie CM	M DFGSM3

Responsabilités Administratives et pédagogiquesResponsabilités administratives

- Membre élue du conseil de l'UFR Sciences de l'Homme et de l'Environnement, université de la Réunion (2009 – 2017)
- Vice-Doyenne formation de l'UFR Sciences de l'Homme et de l'Environnement, université de la Réunion (2008-2011)
- Directrice du département STAPS (2005 – 2007)
- 5 fois Membre et 2 fois présidente de comités de sélection entre 2005 et 2019
- Membre de la commission de validation des acquis de la licence et du Master STAPS

- Membre de la commission disciplinaire STAPS

Responsabilités pédagogiques

Formation initiale

- Responsable du Master STAPS-APA depuis 2017
- Responsable pédagogique de la licence STAPS, spécialité « Activités physiques adaptées, santé » (2010-2014)
- Responsable pédagogique de la première année de licence STAPS (2003 – 2006)

Formation continue

- Présidente des jurys de VAE de licence et Master APA depuis 2011
- Coordinatrice de la formation « **Surpoids, obésité et pratique sportive** » (2015)
- Coordinatrice d'un projet de DU sur les « **Déficits et la régulation posturale** » (2008)

Participation à des Projets de recherche financés

Projet PASAPA-REPCA:

2018-

Financement : 10 600 Euros (UR)

Réponse à un appel d'offre interne de l'Université

Enquête régionale sur le parcours de soin et les facteurs de récupérations post-cancer chez les patients adultes réunionnais

Collaborations : ORS-OI ; ONCORUN ; Services hospitalier d'oncologie, de radiologie et de pneumologie du CHU de la Réunion.

Implication dans le projet : Responsable et coordinatrice

Projet BIOSYNCHRO :

2017- 2018

Financement initial: 36 500 Euros (UR)

Projet R&D : Développement d'un capteur embarqué permettant l'acquisition synchronisée de différents rythmes physiologiques

Collaboration avec une start-up : APPS Attractive

Implication dans le projet : Responsable et coordinatrice

Projet APACCHE :

2017-2019

96 000 Euros (CHU – DJSCS – ARS)

Etude interventionnelle randomisée contrôlée en hématologie

Titre « **Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEMatology**»

Collaboration avec le CHU de la Réunion

Investigateur Principal : Dr Quentin Cabrera, hématologue

Coordinatrice de l'étude : Claire Fournié, Doctorante

Implication dans le projet : Responsable scientifique

Projet TECAP-AF :

2015

30 000 euros (CHU) - dont 5000 euros pour le laboratoire IRISSE

Etude pilote

Titre « Tolérance à l'exercice et capacité physique dans l'Ataxie de Friedreich »

Collaboration avec le CHU de la Réunion- pôle des maladies rares
Investigateur Principal : Dr Ariane Choumert
Implication dans le projet : Responsable scientifique

Projet Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC "Obélix"

2013 - 2015

Financement : 200 000 Euros

Titre : « Influence du niveau de force musculaire sur l'énergétique de la marche chez les personnes obèses »

Investigateur Principal : Dr Stéphane Schneebeli, CHU de la Réunion, Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Responsable : Nicolas PEYROT

Implication dans le projet : Collaboratrice

Projet de recherche « DiabeTIC»

2012 - 2015

Financement « Programme d'Investissements d'Avenir » : 139 000 Euros

Développement d'un capteur d'activité physique pour le suivi et la prise en charge du patient diabétique de type 2.

Titre : « Estimation de la dépense énergétique chez des personnes atteintes de diabète de type 2 »

Responsable : Pr Georges Dalleau

Implication dans le projet : Collaboratrice

Liste des Publications

15 articles dans des revues indexées, 2 en premier auteur, 2 en deuxième auteur et 1 en dernier auteur

PUBLICATIONS DANS DES REVUES COTEES AU SCIENCES CITATION INDEX :

- 1- **C. Verkindt**, O. Bertrand, M. Thevenet And J. Pernier.(1994) Two auditory components in the 130-230 ms range disclosed by their stimulus frequency dependence, *Neuroreport*, vol.5 (10).

C. Verkindt, O. Bertrand, F. Perrin, J.F. Echallier And J. Pernier.(1995) Tonotopic organization of the human auditory cortex : N100 topography and multiple dipole model analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 96 : 143-156.
- 2- C. Pantev, O. Bertrand, **C. Verkindt**, C. Eulitz, S. Hampson, G. Schuirer And T. Elbert (1995)Tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 94 : 26-40.
- 3- G Dalleau, A Rahmani, **C. Verkindt** (2007)Relation entre la puissance et la raideur musculotendineuse chez les sportifs de haut niveau. *Science et sport* , 22 : 110-116
- 4- Baron B, Deruelle F, Moullan F, Dalleau G, **Verkindt C**, Noakes TD.(2009) The eccentric muscle loading influences the pacing strategies during repeated downhill sprint intervals. *Eur J Appl Physiol.*, 105 (5)/ 749-57
- 5- Dalleau G, Baron, B, Bonnazzi B, Leroyer P, Verstraete T, **Verkindt C**. (2010) The influence of variable resistance moment arm on knee extensor performance. *J. Sports Sci.*, 28 (6) : 657-65.

- 6- C Freyssin, P Blanc, **C Verkindt**, S Maunier, F Prieur. (2011) Effect of the long term physical activity practice following cardiac rehabilitation on some risk factors. *International Journal of Rehabilitation Research*. 34(4):357-359
- 7- E Tarnus, A Catan, **C Verkindt**, E Bourdon. (2011) Evaluation of maximal O₂ uptake with undergraduate students at the University of La Reunion. *Adv Physiol Educ*. 35: 76-81
- 8- Dalleau G, Damavandi M, Leroyer P, **Verkindt C**, Rivard Ch, Allard P. (2011) Horizontal body and trunk center of mass offset and standing balance in scoliotic girls. *Eur Spine J*, 20: 123-128 (AERES STAPS - IF = 1,96)
- 9- Dalleau G, Leroyer P, Beaulieu M, **Verkindt C**, Rivard C-H And Allard P. (2012) Pelvis morphology, trunk posture and standing imbalance and their relations to the Cobb angle in moderate and severe untreated AIS. *Plos One* 7: e36755 (IF 4,092)
- 10- Freyssin C, **Verkindt C**, Prieur F , Benaich P, Maunier S, Blanc P. (2012) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93: 1359-1364
- 11- Besnier F, Lenclume V, Gerardin P , Fianu A, Martinez J, Naty N, Porcherat S, Boussaid K, Schnebelli S, Jarlet E, Hatia S, Dalleau G, **Verkindt C**, Brun F Gonthier Mp, Favier F (2015) Individualized exercise training at maximal fat oxidation combined with fruit and vegetable-rich diet in overweight or obese women: The LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial. *PLOs ONE* 93: 1359-1364.
- 12- Caron N, Peyrot N, Caderby T, **Verkindt C**, Dalleau G (2016) Energy expenditure in people with diabetes mellitus: A review. *Frontiers in nutrition*, 3:56
- 13- Descoins M, **Verkindt C**, Lemarchand B, Dalleau G, Peyrot N, Mignard C, Choumert A (2017) Tolérance à l'exercice et capacité physique des patients atteints d'une ataxie de Friedreich tardive. *Revue Neurologique*, 173 S176-S177
- 14- Caron N, Caderby T, Peyrot N, **Verkindt C**, Dalleau G (2018). Validation of a method for estimating energy expenditure during walking in middle-aged adults. *European journal of applied physiology* 118 (2): 381-388

ARTICLES SOUMIS OU EN REVISION

Fournie C, Bouscaren N, Dalleau G, Lenclume V, Mohr C, Zunic P, Cabrera q, **Verkindt C**. Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEmatologic patients (APACCHE): Study protocol for a randomized controlled trial, soumis in *BMC Complementary and Alternative Medicine*.

Fournié C, Chouchou F, Dalleau G, Caderby T, Cabrera Q, **Verkindt C**. Heart rate variability biofeedback for reduction of symptomatology in chronic diseases: a systematic review. Soumis in *International Journal of Psychophysiology*

CONGRES ET CONFERENCES AVEC PUBLICATIONS D'ACTES :

- 1- O. Bertrand, C. Pantev, **C. Verkindt**, C. Eulitz, T. Elbert And J. Pernier.
Several tonotopic organizations in the auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *J. Psychophysiol.*, 1994.
- 2- **C. Verkindt**, O. Bertrand, M. Thevenet And J. Pernier
Frequency dependence of the auditory P150 revealed by spatio-temporal analysis of electric recordings. *J. Psychophysiol.*, vol. 8, issue 2, 1994.
- 3- Freyssin C, Blanc P, **Verkindt C**, Maunier S, Chopra S, Prieur, F. (2010) Effects of the long term physical activity practice after cardiac rehabilitation program on arterial compliance, physical capacity and weight. *European journal of cardiovascular prevention & rehabilitation*, 17 (2) : S48
- 4- Freyssin C, Blanc P, **Verkindt C**, Maunier S, Prieur, F.(2011) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of aerobic interval training vs continuous training with regard to variables commonly used in clinical practice. *European Heart Journal* 32 (Abstract Supplement), 946
- 5- Freyssin C, Blanc P, **Verkindt C**, Maunier S, Prieur, F. (2011) Effect of the long term physical activity practice following cardiac rehabilitation program on the arterial compliance, physical capacity and weight, *European Heart Journal* 32 (Abstract Supplement), 386
- 6- Freyssin C, Prieur F **Verkindt C**, Benaich P, Maunier S, Blanc P. (2012) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training with regard to variables commonly used in clinical practice. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 4, 97-99
- 7- Fournié C, **Verkindt C**, Cabrera Q, Bouscarin N, Mohr C, Zunic P, Dalleau G (2018) Pilot Study: First results of adapted physical activity program in hematologic patients. *Annals of behavioral Medicine*, in press (AERES STAPS - IF 2.976).

COMMUNICATION ORALES

C. Verkindt, Dalleau G, Leroyer P, Allard P. Quiet standing balance in pre-adolescent girls and women. *International society of biomechanics. Cap Town* 2009.

C Freyssin, F Prieur, PBenaich, S Maunier, P Blanc, **C Verkindt**. _Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training. *ACAPS, Rennes* 2011.

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

Direction et encadrements de travaux de recherche

Direction Master 2 APA « Ingénierie du sport et de la santé », université de la Réunion

- Delphine Cauquil (2019)
« *Etude des facteurs de récupération post-cancer : enquête PASAPA-REPCA* »
- Nicolas Clément (2019)
« *Etude de la variabilité de la fréquence cardiaque comme indicateur de récupération post-cancer en lien avec l'activité physique* »
- Gregory Duchemann (2019)
« *Conception et mise en place d'un programme de gymnastique chinoise adaptée à la grossesse : évaluation de l'impact d'exercices sollicitant la respiration profonde et consciente sur le système nerveux autonome.* »
- Mélanie Madi (2018)
« *Etude des pratiques d'activités physiques et de la récupération de la variabilité de la fréquence cardiaque chez des femmes en rémission d'un cancer du sein* »
- Denis Henry-Léo (2018)
« *Mise en place d'un programme d'APA post-chirurgie bariatrique et post-hospitalisation* »
- Damien Trouspance (2017)
« *Effet d'un programme d'activité physique adaptée de 6 semaines sur la qualité de vie et la condition physique de patients en rémission d'un cancer hématopoïétique.* »

Co-encadrement de thèse – Université de la Réunion

Céline Freyssin, Université de la Réunion 2011- 2013

Bourse CIFRE

Titre de la thèse : « Evaluation et optimisation de programmes de réentraînement à l'effort proposés en réadaptation cardiovasculaire et impact de l'activité physique post-réadaptation »

Directeur : Fabrice Prieur, (MCF-HDR, Université Paris 11)

Co-directeur : Pascal Duret (PU, Université de la Réunion)

Co-encadrante : *Chantal Verkindt (MCF, Université de la Réunion)*

Publications correspondantes :

- C Freyssin, P Blanc, **C Verkindt**, S Maunier, F Prieur. (2011) Effect of the long term physical activity practice following cardiac rehabilitation on some risk factors. *International Journal of Rehabilitation Research*. 34(4):357-359

- C Freyssin, **C Verkindt**, F Prieur, P Benaich, S Maunier, P Blanc. (2012) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of a 8-week high-intensity interval training vs continuous training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93: 1359-1364

- C Freyssin, P Blanc, **C Verkindt**, S Maunier, S Chopra, F Prieur. (2010) Effects of the long term physical activity practice after cardiac rehabilitation program on arterial compliance, physical capacity and weight. *European journal of cardiovascular prevention & rehabilitation*, 17 (2) : S48

Direction de thèse - Université de la Réunion

Claire Fournié, Université de la Réunion 2016-2020

Allocation régionale de recherche et bourse de la Fondation ARC

Titre du mémoire (provisoire) : Etude des bénéfices de programmes d'Activité Physique Adaptée (APA) combinés à un entraînement à la cohérence cardiaque sur la qualité de vie de personnes adultes suivies pour une hémopathie maligne.

Directeur (50%) : Georges Dalleau (PU, Université de la Réunion)

Co-Directrice (50%) : **Chantal Verkindt (MCF, Université de la Réunion)**

Publications correspondantes

Fournie C, Bouscaren N, Dalleau G, Lenclume V, Mohr C, Zunic P, Cabrera q, **Verkindt C**. Adapted Physical Activity and Cardiac Coherence in HEMatologic patients (APACCHE): Study protocol for a randomized controlled trial, *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. (en révision)

Fournié C, Chouchou F, Dalleau G, Caderby T, Cabrera Q, **Verkindt C**. Heart rate variability biofeedback for reduction of symptomatology in chronic diseases: a systematic review. Soumis in *International Journal of Psychophysiology*

II INTRODUCTION GENERALE SUR MON PARCOURS DE RECHERCHE ET D'ENCADREMENT

*DE LA MODELISATION DE L'ACTIVITE CEREBRALE A L'OPTIMISATION
DES PROGRAMMES D'ACTIVITES PHYSIQUES ADAPTEES PAR LA
RECHERCHE DE LA REGULATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME*

Mes premiers travaux de recherche ont porté sur l'organisation tonotopique du cortex auditif chez l'Homme, prémices d'une exploration des processus liés à l'analyse et à la perception des sons, puis des phonèmes de l'espèce humaine. La perspective encore très lointaine de ces travaux était de s'intéresser aux processus cérébraux sous-jacents à la perception du langage.

Ces premiers travaux ont fait l'objet de mon mémoire de thèse ; ils sont résumés brièvement dans l'encadré ci-dessous. Ils se sont déroulés dans l'unité 280 de l'INSERM à LYON dirigée par Jacques Pernier et dont l'intitulé était : « Signaux et processus cérébraux ». J'y ai acquis une expertise dans l'extraction et l'analyse des potentiels évoqués à partir d'enregistrements EEG. J'ai également eu l'opportunité de travailler le temps d'une étude au centre de magnétoencéphalographie de Münster en Allemagne et de coupler cette technique aux potentiels évoqués dans l'exploration de l'activité du cortex auditif et de son organisation tonotopique.

Résumé des travaux de thèse

Le but de cette thèse a été de mettre en évidence l'organisation tonotopique de différentes aires du cortex auditif chez l'Homme par une approche électrophysiologique. La première partie du travail expérimental était basé sur l'enregistrement de potentiels évoqués électriques, l'analyse cartographique de leur distribution sur le scalp et la modélisation dipolaire de l'activité cérébrale. La modélisation des générateurs de l'onde N100, principale composante de la réponse évoquée auditive, a montré des modifications d'orientation des générateurs dipolaires en fonction de la fréquence des sons, montrant ainsi une organisation tonotopique des structures corticales activées à cette latence (Verkindt et al, 1995), en accord avec les résultats obtenus en magnétoencéphalographie (MEG) (Pantev et al, 1988 ; Tiitinen et al, 1993). L'évolution de la distribution des potentiels à la surface du scalp a également été décrite.

Une étude couplant les techniques d'EEG et de MEG, réalisée en collaboration avec le centre de neuromagnétisme de Münster, a permis de mettre en évidence l'existence de deux représentations différentes de la fréquence du son dans les zones corticales actives, à la latence de l'onde Pa/Pam (30 ms) d'une part , et à la latence de l'onde N100/ N100m (100 ms) d'autre part. ce dernier résultat est à rapprocher des différentes études réalisées chez l'animal, démontrant l'existence de plusieurs cartes tonotopiques au sein du cortex auditif. Il apporte de plus une dimension temporelle permettant de faire le lien entre un schéma cortical complexe et l'aspect fonctionnel en suggérant l'activation successive de ces différentes cartes (Pantev et al, 1994).

Enfin l'étude cartographique de l'onde P200 a permis de dissocier deux composante (P150 et P220) fonctionnellement différentes, sur la base de leur comportement en fonction de la fréquence du son. (Verkindt et al, 1994)

En décrivant le comportement de la réponse évoquée auditive et l'organisation des zones corticales activées en fonction de la fréquence, principale caractéristique physique d'un stimulus acoustique, ce travail a constitué l'un des premier jalons vers l'étude électrophysiologique de la perception des sons complexes et de la parole chez l'Homme.

Ces compétences m'ont donnée l'opportunité de poursuivre encore un an mes recherches en neuroanatomie fonctionnelle au laboratoire des Neurosciences de la cognition de l'Université du Québec à Montréal en tant que stagiaire postdoctorale, sous la direction du Professeur François Richer. A l'aide de potentiels évoqués de surface enregistrés chez des patients épileptiques avant et après

lobotomie, ainsi qu'à des enregistrements intracorticaux (électrodes implantées), je me suis intéressée à la localisation des générateurs corticaux de la CNV (*Contingent Negative Variation*), une onde attentionnelle biphasée liée à la perception d'un stimulus et à la préparation de la réponse motrice requise. Ce travail d'une année a été présenté sous la forme d'un poster au congrès international des Neurosciences à San Diego (USA) en octobre 1995.

Des choix de vie personnels m'ont ensuite amené à quitter temporairement le monde de la recherche. De juillet 1996 à Juin 2002, j'ai participé à la création, puis dirigé un centre de rééducation et médecine traditionnelle sur la côte Est de Madagascar, Le CEMAR. Nous y avons développé entre autres une activité autour de la gymnastique traditionnelle chinoise de santé et j'y ai moi-même assuré de nombreux cours hebdomadaires pendant 6 ans à destination de tout public en bonne santé, mais également pour les patients du centre, porteurs de différentes pathologies (problèmes cardiovasculaires ; hémiplégie, maladie de Parkinson...) Mon questionnement sur l'utilisation de l'exercice physique et du reconditionnement physique pour la récupération, la prévention ou même à visée thérapeutique prend ses racines dans cette période professionnelle hors des laboratoires de recherche mais riche d'échanges avec des patients, des médecins généralistes et des tradipraticiens.

Lorsqu'en 2002, j'ai eu l'opportunité de rejoindre l'équipe du département STAPS et du laboratoire DIMPS à l'Université de la Réunion, c'est donc tout naturellement que j'ai envisagé ma reconversion vers les sciences du sport et que je me suis par la suite très vite tournée vers des problématiques liées à la santé.

Mettant d'abord à profit ma formation en neurosciences, j'ai accompagné des projets de recherche portés par d'autres chercheurs du laboratoire et en particulier des travaux initiés par Georges Dalleau, sur la raideur neuromusculaire et la performance motrice, puis sur la régulation de l'équilibre postural. Sur cette dernière thématique, nous nous sommes intéressés en particulier à l'évolution de l'équilibre postural de l'enfance à l'âge adulte chez la femme ainsi qu'à l'équilibre postural chez des jeunes filles souffrant d'une scoliose idiopathique. La première partie de ces travaux a donné lieu à une communication orale au congrès de l'ISB en 2009 à Cap Town (Afrique du sud) ; la deuxième partie, sur le thème de la scoliose idiopathique, a donné lieu à plusieurs publications et a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le département de kinésiologie de l'Université de Montréal et le laboratoire du mouvement humain de l'Hôpital Ste Justine à Montréal, Canada. Ma participation y a été plus modeste. Cette première période de ma recherche dans le champs des sciences du sport a surtout été pour moi l'occasion de me familiariser avec ces nouvelles thématiques de recherche et avec les outils du laboratoire (plate-forme de force, système optocinétique d'analyse du mouvement, EMG, capteurs divers).

C'est par ailleurs une période où je me suis investie intensément dans les activités et les responsabilités pédagogiques et/ou administratives (Responsable L1, Directrice du département STAPS, coordination et création de la licence APAS, vice-doyenne formation, élue au conseil d'UFR). Tous ces engagements pédagogiques et administratifs ont été riches d'enseignement et d'expérience ; ils m'ont permis de mieux comprendre et donc de mieux participer au fonctionnement de l'établissement. Mais cela empiète nécessairement sur le temps et l'énergie que l'on peut consacrer à la Recherche. J'ai donc continué jusqu'en 2014 à privilégier pour une large part de mon activité de recherche la participation à des projets portés par d'autres plutôt que d'en être le principal moteur. L'exception confirmant néanmoins la règle, en 2010, suite à une demande du centre de rééducation de Sainte Clotilde (Saint Denis de la Réunion), j'ai initié au sein du laboratoire une nouvelle thématique de recherche sur l'évaluation et l'optimisation de programmes de réentraînement à l'effort de patients cardiaques au cours de leur rééducation. Ce projet a donné lieu à une thèse CIFRE dirigée par Fabrice Prieur (Laboratoire CIAMS EA4532 Université Paris Sud) et que j'ai co-encadrée. Cette thèse a été soutenue en 2012 après deux publications. Ces travaux sont développés au chapitre III.1. Cette première expérience de co-encadrement, très actif, m'a permis d'expérimenter le suivi au quotidien, et sur la longueur d'une thèse, d'un travail de recherche plutôt appliqué puisque l'objectif du centre de rééducation était d'abord de valider les méthodes et programmes de réentraînement proposés aux patients pris en charge en réhabilitation cardiaque. Les études menées au cours de ce travail ont été essentiellement rétrospectives et/ou observationnelles, le centre de Ste-Clotilde ne souhaitant pas à l'époque s'engager sur des protocoles s'inscrivant dans le cadre des recherches biomédicales interventionnelles.

Ce premier co-encadrement de thèse m'a également donné l'occasion de me familiariser avec le travail de recherche en milieu hospitalier, en collaboration avec les médecins. En amont, la co-rédaction du projet scientifique pour soumission à l'ANRT a été l'occasion de renforcer la cohérence et la précision de mon questionnement autour de l'exercice physique pour la santé et son adaptation à une population de patients particulièrement fragiles. Par ailleurs, l'élaboration de la convention CIFRE entre le laboratoire et le centre de rééducation, à une époque où le service de valorisation de l'Université de la Réunion était embryonnaire, a été une épreuve salutaire pour mieux comprendre les enjeux et les ressorts de ce type de partenariat.

Etant parfaitement intégrée à l'équipe d'accueil DIMPS, puis IRISSE, auxquelles j'ai été rattachée, j'ai eu par ailleurs l'opportunité d'apporter ma contribution à de nombreux projets de recherche au fil des années. Cela a été le cas du projet DiabÉTIC portant sur l'estimation de la dépense énergétique chez des patients diabétiques de type 2, puis du projet Obelix, visant à évaluer l'impact du renforcement musculaire sur l'énergétique de la marche chez les personnes obèses. Précédemment, j'ai également

eu l'occasion de m'impliquer dans l'élaboration du protocole de réentraînement de patients obèses de l'étude LIPOXMAX, un autre PHRC porté par une équipe du centre d'investigation clinique (CIC 1410/INSERM) et réalisé au CHU de la Réunion en 2011-2012.

Ma participation à ces trois projets entre 2011 et 2015 a marqué mon orientation définitive vers des thématiques de recherche liées à l'optimisation du réentraînement de patients atteints de maladies chroniques et a alimenté ma réflexion concernant les modalités d'un exercice « de santé ».

Depuis 2014, j'ai progressivement augmenté mon activité recherche en étant moi-même à l'initiative et porteuse de projets ayant fait l'objet de financement et de collaborations, en particulier avec le CHU de la Réunion.

Le projet TECAP-AF (2014-2015) (évaluation de la tolérance à l'effort de patients atteint d'ataxie de Friedreich) avait pour perspective l'optimisation du reconditionnement physique pour retarder les effets de cette maladie neurodégénérative. Il répondait à une demande du docteur Claude Mignard qui dirigeait alors le pôle des maladies rares du CHU de la Réunion. Afin d'assurer le financement de cette recherche nous avons répondu avec le Dr Mignard à un appel d'offre interne du CHU et obtenu 30 000 euros. J'ai ensuite assuré en collaboration avec l'unité de soutien méthodologique (USM) la rédaction du protocole de l'étude pour le CPP. La réalisation des tests physiques sur une quinzaine de patients a nécessité la participation de plusieurs chercheurs du laboratoire IRISSE. Au moment de la réalisation du projet, le Dr Mignard partant à la retraite, c'est le Docteur Arianne Choumert qui l'a remplacée en tant qu'investigateur principal. L'analyse des données et la valorisation a par la suite été confiée à Médéric Descoins, un jeune chercheur ayant rejoint le projet en cours et à qui nous avons confié la coordination et la communication avec l'USM pour accéder aux données. Sur cette dernière phase du projet mon rôle a donc été davantage une direction de recherche.

L'étude APACCHE (2016-2020)

En 2016, la convergence de 3 projets a permis l'émergence de l'étude APACCHE. (1) Le projet du service d'hémo-oncologie du CHU Sud Réunion de mettre en place de l'activité physique adaptée en soins de support pour leurs patients atteints d'hémopathie maligne ; (2) le projet d'une enseignante en APAS, Claire Fournié, de s'engager dans une thèse et (3) mon propre projet de développer des recherches autour de la synchronisation des rythmes physiologiques en général et sur l'intérêt de la cohérence cardiaque en particulier. Tout comme le projet TECAP-AF, le projet APACCHE a initialement été financé par une réponse à un appel d'offre interne du CHU (33 000 euros) obtenu en juin 2017. Une demande de financement complémentaire a également été obtenue auprès de l'ARS (60 000 euros) et auprès de la DJSCS (6000 euros). La réponse positive du CPP date d'octobre 2017 mais les délais administratifs et de mise en place n'ont permis les premières inclusions qu'en janvier 2018.

Cette étude est coordonnée par Claire Fournié, doctorante que je co-dirige avec Georges Dalleau. Sa thèse a été financée par l'obtention d'une allocation régionale de recherche fin 2016 et par une bourse de la fondation ARC pour la quatrième année (2019-2020).

L'année qui s'est écoulée entre l'autorisation du CPP et les premières inclusions de patients a été mise à profit pour installer l'Activité Physique Adaptée comme soin de support courant au sein du service d'hémo-oncologie et pour faire une première étude de faisabilité sur le programme d'activité physique proposé à tous les patients volontaires en post-traitement d'une hémopathie maligne. Cette première étude a donné lieu à un mémoire de Master 2 que j'ai également dirigé.

Le protocole de l'étude APACCHE, les résultats de l'étude de faisabilité, les limites et les perspectives liées à cette étude sont présentés au chapitre IV.

Le projet BIOSYNCHRO (2017-...)

Parallèlement à la mise en place de l'étude APACCHE, l'idée de développer notre propre outil d'acquisition synchronisée et d'analyse des rythmes cardiaques, respiratoire et locomoteur a pris forme et a permis de fédérer tous les membres de l'axe « Ingénierie du sport et de la santé » au sein du laboratoire IRISSE. En effet, l'idée d'un capteur embarqué composé d'un capteur ECG, de plusieurs centrales inertielles et d'une vidéo a suscité l'intérêt de plusieurs collègues pour des problématiques de recherche variées allant de l'estimation de la dépense énergétique pour différentes activités physiques à l'estimation d'un indice de fluidité en escalade et bien sûr à l'exploration de la synchronisation des rythmes en vue d'optimiser et d'individualiser l'exercice de santé chez des patients en ce qui me concerne.

Le projet Biosynchro est donc devenu un projet d'équipe que j'ai porté pour l'obtention de financements internes à l'Université de la Réunion. Ce projet est toujours en cours de développement, en partenariat avec une start-up réunionnaise, APPS Attractive. Ce partenariat a déjà permis le développement d'une application d'acquisition d'un ECG à partir d'un capteur Movesense sur ceinture, configuré selon nos besoins. En attendant le capteur final prévu courant 2020, ce premier dispositif a permis la réalisation d'une expérimentation visant à démontrer la participation majoritaire du système parasympathique au pic de basse fréquence obtenu sur le signal de variabilité de la fréquence cardiaque lorsqu'on s'approche de la fréquence respiratoire de résonance autour de 6 cycles/minute. Cette expérimentation fait également partie des travaux de thèse de Claire Fournié que je co-dirige depuis fin 2016. Le projet Biosynchro est développé au chapitre V.

L'enquête PASAPA-REPCA (2019-...)

Le projet APACCHE a enfin ouvert un champ de réflexion autour d'une nouvelle population de patients atteints de maladie chronique ; les patients traités pour un cancer. Les échanges avec les oncologues, en marge de l'intervention en hématologie a attiré notre attention sur un probable déficit dans l'offre en APA pour les patients en traitement ou en rémission d'un cancer, hors cancer du sein, à la Réunion.

Or, les recommandations concernant la pratique régulière d'une activité physique pour ces patients sont importantes. Dans ce contexte, j'ai souhaité initier une enquête au niveau régional auprès des patients en rémission d'un cancer depuis moins de 3 ans pour tenter d'identifier dans leur parcours de soins les différents facteurs de récupération, avec une focale particulière sur l'activité physique pratiquée avant, pendant et après la période de traitement. En plus du questionnaire rempli avec l'aide d'un enquêteur, un enregistrement d'ECG au repos est réalisé à chaque fois que cela est possible pour pouvoir croiser avec les résultats de l'enquête une analyse de la Variabilité de la fréquence cardiaque.

Cette enquête est réalisée avec le soutien du réseau régional de cancérologie Réunion/Mayotte (ONCORUN) et celui de l'Observatoire Régional de la Santé Océan Indien qui souhaite en publier le rapport final (littérature grise). Elle a par ailleurs bénéficiée pour sa mise en place d'un financement de l'université de la Réunion, ce qui a permis de financer deux stages de Master 2 que j'ai encadré en 2019. Lors de leur stage, les deux étudiants recrutés ont initié les premiers recueils de données et les premières analyses exploratoires. Les détails de ces travaux et les hypothèses testées par l'enquête sont présentés au chapitre IV.

Les perspectives des 5 ou 10 prochaines années

Au final, l'enquête PASAPA-REPCA et l'étude APACCHE représentent les premiers jalons exploratoires d'une thématique de recherche que je souhaite développer dans les prochaines années sur la restauration de l'équilibre du SNA grâce à la synchronisation des rythmes physiologiques au cours de l'exercice physique. Quant au projet Biosynchro, il représente une étape nécessaire vers le développement d'un outil qui sera central pour la réalisation de ces futures recherches. Les perspectives de recherches sont présentées au chapitre V.

Ces activités de recherche, en lien avec la thématique sport-santé et les collaborations établies au fil des ans avec le milieu hospitalier public (CHU) et privé (cliniques et centres de rééducation), ont contribué à offrir de nombreux lieux et sujets de stage aux étudiants de la filière APAS.

**III OPTIMISATION DE
L'EFFICIENCE DES PROGRAMMES
DE REENTRAINEMENT CHEZ DES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES
CHRONIQUES**

LA PROBLEMATIQUE DES MALADIES CHRONIQUES

Toutes les maladies chroniques ont en commun le déconditionnement des patients dû à une baisse importante de leur niveau d'activité physique, parfois avant même que le diagnostic ne soit posé¹. Au déconditionnement cardiorespiratoire, fortement corrélé à l'espérance de vie et à l'apparition de comorbidités^{2,3}, s'ajoute une perte de masse musculaire parfois sous-tendue par des processus cataboliques spécifiques (cachexie) et une augmentation de la masse grasse. Tout cela concourt à la réduction des capacités fonctionnelles et conséquemment à l'altération de la qualité de vie.

Le premier objectif d'un programme d'activité physique en prévention secondaire et tertiaire sera donc de lutter contre ce déconditionnement physique afin d'améliorer les capacités fonctionnelles et tenter de redonner ainsi aux patients les moyens physiques et psychologiques de rompre le cercle vicieux de la sédentarité. Pour cela tous les types d'activité physique (sportive ou non sportive) peuvent être envisagées et toutes les filières énergétiques peuvent être sollicitées à condition que les exercices soient correctement adaptés en intensité aux capacités initiales des patients et qu'ils puissent être réalisés en toute sécurité compte tenu des limitations fonctionnelles et des facteurs de risque spécifiques à chaque pathologie ou comorbidités présentes. Toutes les études proposant des programmes de reconditionnement à l'effort et/ou de renforcement musculaire respectant ces conditions chez des patients atteints de maladies chroniques variées montrent en général une bonne réponse à l'entraînement avec souvent en prime une amélioration d'un certain nombre de marqueurs de risque pathologique, ce qui témoigne de la restauration d'un équilibre physiologique global.

Au-delà de la restauration des capacités fonctionnelles permettant d'envisager une modification durable du mode de vie incluant un niveau d'activité physique suffisant et régulier, de nombreuses questions plus spécifiques se posent concernant les modalités d'exercice à privilégier pour réduire tel ou tel symptôme, optimiser un potentiel effet dose-réponse concernant l'amélioration de marqueurs de risque pathologique ou la réduction d'un facteur de risque. Le développement d'une maladie chronique résulte souvent d'un déséquilibre global des systèmes de régulation, déséquilibre qui s'est installé progressivement sous l'influence de multiples facteurs interdépendants. Un niveau élevé de sédentarité est un facteur important⁴⁻⁶ mais l'alimentation, le niveau de stress, l'environnement psychosocial le sont également⁷⁻⁹. Pour être efficace en tant qu'intervention non-médicamenteuse, au-delà de l'amélioration des capacités fonctionnelles, un programme d'activité physique adaptée doit donc s'insérer dans un accompagnement plus global de modification du mode de vie, incluant les différentes dimensions biopsychosociales de l'individu¹⁰. La recherche dans ce domaine doit donc nécessairement comporter plusieurs niveaux. Certaines études peuvent s'intéresser à la démonstration de l'efficacité d'une modalité d'exercice (définie la plupart du temps par son intensité, sa fréquence et sa durée) sur un ou plusieurs indicateurs biologiques, physiologiques et/ou

psychologiques dans une population particulière de patients. D'autres études peuvent descendre jusqu'à la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu pour tenter d'expliquer les changements observés ; mais la démonstration de l'efficacité d'un programme d'exercice doit également passer par une approche très intégrative et par la définition de toutes les conditions de sa mise en œuvre.

Dans la première partie de ce chapitre, quatre études que j'ai co-encadrées dans le cadre d'une thèse CIFRE seront présentées. Deux études réalisées en centre de réadaptation cardiaque avec des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque seront détaillées; deux autres études complétant ces travaux seront simplement résumées.

Les études LipoxMax, Obelix et les travaux issus du projet DiabeTic seront également résumées dans la mesure où elles ont alimenté ma réflexion sur la problématique générale de l'optimisation des programmes d'APA pour les patients souffrant de maladies chroniques, mais non détaillées car bien qu'ayant été impliquée dans leur réalisation en tant que membre de l'équipe, je n'ai ni porté, ni dirigé, ni co-encadré ces travaux.

Enfin j'évoquerai l'étude TECAP-AF qui a été une première occasion de coordonner un travail d'équipe autour d'une problématique de recherche.

Au fil de ce chapitre, je développerai quelques réflexions sur les études interventionnelles auprès de patients atteints de maladies chroniques et sur les perspectives qui en découlent.

III.1 OPTIMISATION DE PROGRAMMES DE REENTRAINEMENT PROPOSES EN READAPTATION CARDIOVASCULAIRE

« L'insuffisance cardiaque chronique est définie comme l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales, un débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. »¹¹

Son étiologie peut être primitive, ou secondaire à des atteintes coronaires, valvulaires, une hypertension artérielle, une consommation excessive d'alcool, ou s'intriquer dans une maladie générale telle qu'une amylose. La cardiopathie ischémique est aujourd'hui la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque qu'il y ait eu ou non infarctus du myocarde. Il s'agit d'une maladie chronique évolutive favorisée et/ou susceptible d'être aggravée par un certain nombre de facteurs identifiés dans l'étude NHANES tels que l'inactivité physique, le surpoids et le diabète¹² Par ailleurs L'étude INTERHEART s'est intéressée au profil des patients victimes d'infarctus dans 52 pays. Près de 15000

patients ont été comparés à 15000 sujets témoins. Elle a permis entre autre d'identifier six facteurs de risque et trois facteurs protecteurs qui d'après les auteurs permettraient d'expliquer 90% du risque d'infarctus du myocarde. Ces facteurs de risque sont l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'obésité abdominale, le stress, l'hypertension et le diabète. Les principaux facteurs protecteurs cités sont l'exercice physique, la consommation modérée d'alcool ainsi que la consommation de fruits et de légumes. En France, La Haute Autorité de Santé estime qu'entre 1 et 2% de la population générale est atteint d'insuffisance cardiaque. Sa prévalence augmente sensiblement avec l'âge. Elle est de 4% chez les 60-69 ans pour atteindre plus de 20% chez les plus de 80 ans. L'étude de Framingham ou encore l'étude Euroheart Failure Survey avancent des chiffres voisins avec une prévalence estimée entre 3 et 20%¹³

Le syndrome de l'insuffisance cardiaque comprend deux pathologies ayant les mêmes signes cliniques : l'insuffisance cardiaque systolique, correspondant à une diminution de la force contractile myocardique, avec une FEVG inférieure à 45%, et l'insuffisance cardiaque diastolique à fonction systolique préservée. Les travaux décrits ci-dessous ne se sont intéressés qu'à l'insuffisance cardiaque systolique.

III.1.1 REENTRAINEMENT A L'EFFORT DES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES : UNE METHODE INNOVANTE DE TRAVAIL INTERMITTENT A HAUTE INTENSITE

PROBLEMATIQUE

Autrefois strictement contre-indiqué, l'entraînement physique chez le patient insuffisant cardiaque est devenu la pierre angulaire des programmes de réadaptation cardiaque. Il permet de réduire la dyspnée et la fatigue qui peuvent être considérés comme causes et/ou conséquences du « cercle vicieux » de l'insuffisance cardiaque^{14,15}, et participe à réduire la mortalité de plus de 30% et le taux de ré-hospitalisation de plus de 20%¹⁶.

L'altération du métabolisme oxydatif est particulièrement marquée dans l'intolérance à l'effort chez le patient insuffisant cardiaque. Le réentraînement à l'effort permet d'améliorer de façon significative les capacités oxydatives, avec une augmentation du VO₂ pic estimée de 12 à 30% (selon la durée et l'observance du programme), une augmentation de la durée d'exercice, et un recul du premier seuil ventilatoire (SV1). Ces adaptations sont rapportées sans augmentation de la morbidité et de la mortalité¹⁷. Cela constitue un enjeu important pour le patient insuffisant cardiaque car la tolérance à l'effort est un marqueur pronostique puissant et l'absence d'amélioration de la capacité physique

après une réadaptation cardiaque augmente fortement le risque de récurrence¹⁸. Le recul du SV1 est par ailleurs un élément important puisqu'il reflète une amélioration de la capacité à tolérer un exercice sous-maximal, et intervient donc dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients.

Certains symptômes liés à l'insuffisance cardiaque sont également améliorés grâce au réentraînement à l'effort¹⁹. Ainsi, l'exercice physique induit une régression des marqueurs de la dysfonction ventriculaire gauche^{20,21}, une amélioration significative de la FEVG²², une diminution des résistances vasculaires²³, de la dysfonction endothéliale et une augmentation des capacités oxydatives des muscles périphériques médiée par une augmentation de la densité mitochondriale^{24,25}.

Plusieurs protocoles de réentraînement à l'effort sont actuellement utilisés en réadaptation, mais lorsque nous avons débuté cette étude, aucun consensus clair n'existait sur le type d'exercice et sur l'intensité permettant d'obtenir un effet optimal. La Société Française de Cardiologie recommandait en 1998 un protocole de réentraînement de type continu au SV1. En 2007, Wisloff et al, publiait une étude montrant que l'entraînement de type intermittent était possible chez les patients insuffisants cardiaques âgés présentant une altération importante de la fonction ventriculaire gauche²⁵. Dans une revue systématique publiée en 2011, Cornich et al., rapportaient que ce mode d'entraînement induisait des adaptations cliniquement significatives chez des patients coronariens, plus importantes qu'après un réentraînement de type continu à intensité modérée²⁶.

Peu d'études s'étaient intéressées aux effets d'un réentraînement de type intermittent chez des patients insuffisants cardiaques ; elles utilisaient des protocoles d'entraînement incluant des répétitions d'exercices effectuées à des intensités situées entre 80% et 95% de VO₂ pic, d'une durée relativement longue (entre deux et cinq minutes) et séparés par des périodes d'exercices moins intenses (50 et 70% de VO₂ pic)²⁶. Certains auteurs suggéraient que les fluctuations importantes de la demande d'O₂ lors de ce type de réentraînement permettraient de maximiser les adaptations à l'exercice²⁷. Nous avons donc pensé qu'un programme de réentraînement effectué avec des exercices de courtes durées et à des intensités élevées pourraient être plus efficace encore pour améliorer la capacité physique de patients insuffisants cardiaques. De plus, la durée des programmes de réadaptation des études citées dans la revue de Cornish se situait entre 10 et 40 semaines, ce qui est beaucoup plus long que les programmes de réadaptation proposés et pris en charge par l'assurance maladie Française.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'évaluer un programme de réentraînement de type intermittent de seulement 8 semaines composé d'une alternance d'exercices courts et intenses et de période de repos complet. En 2010, un tel programme a été proposé aux patients du centre de rééducation de Sainte Clotilde à la Réunion, en parallèle d'un protocole de réentraînement de type

continu au SV1 recommandé par la Société Française de Cardiologie. La répartition entre les deux programmes se faisait au hasard de l'affectation des patients dans les différents groupes de pratique au moment de leur entrée en réadaptation. Nous avons donc l'opportunité de comparer l'efficacité des deux programmes dans le cadre d'une étude rétrospective mais pour laquelle les conditions de « randomisation » des patients entre les deux protocoles avaient été effectives.

METHODE

CONSTRUCTION DES ECHANTILLONS

Au cours de ce travail, au centre de rééducation de Sainte Clotilde, les patients insuffisants cardiaques stables présentant une FEVG inférieure à 40% étaient inclus dans un programme de réadaptation multidisciplinaire de huit semaines. Durant la période où les deux protocoles de réentraînement ont coexisté, les patients ont été placés aléatoirement dans deux groupes : un groupe de patients a réalisé une réadaptation à l'effort en suivant un protocole de réentraînement de type intermittent (IT : Interval Training), un second groupe de patients a réalisé une réadaptation à l'effort en suivant un protocole de réentraînement de type continu (CT : Continuous Training).

Pour l'étude, nous avons sélectionné a posteriori deux groupes de patients appariés selon une liste de critères mesurés lors de la visite d'entrée dans le programme de réadaptation : l'âge, le sexe, les critères anthropométriques, la capacité physique (VO_2 pic), la distance réalisée au TM6, et les antécédents de tabagisme (Tableau 1). Finalement, les données de 26 patients (âge : 54 ± 12 ans) ont été incluses dans l'étude; 12 patients dans le groupe IT et 14 patients dans le groupe CT. Pour les 26 patients, aucune modification du traitement pharmacologique n'est intervenue entre le début et la fin de la réadaptation.

PROGRAMME DE READAPTATION

Le programme de réadaptation a été mené conformément aux recommandations de la Société Française de Cardiologie. Il a été précédé d'une visite d'inclusion réalisée par un cardiologue, comprenant : un examen clinique, une échographie cardiaque, un test d'effort avec mesure des échanges gazeux et un bilan sanguin. Le programme de réadaptation d'une durée de huit semaines se déroulait en hospitalisation de jour. Il se composait d'un réentraînement à l'effort, de séances d'éducation thérapeutique et d'un suivi médical individualisé.

Le programme de réentraînement à l'effort, comprenait 13 heures d'exercice physique par semaine ventilées en six sessions de 71 minutes de programme IT ou 61 minutes de programme CT, quatre heures de gymnastique et trois heures de gymnastique aquatique.

Le programme IT réalisé sur ergocycle se composait de 12 répétitions de 30 secondes d'exercice, suivi de 60 secondes de repos complet. L'intensité de l'exercice correspondait à 50% les quatre premières semaines et 80% les quatre dernières semaines de la puissance maximale effectuée au cours d'un steep ramp test. Chaque séance se composait de trois séries (12 répétitions de 30 secondes d'exercice) séparées par cinq minutes de repos.

Le programme CT a été réalisé pour moitié sur ergocycle et pour moitié sur tapis roulant Il se composait de 10 minutes d'échauffement, suivi de 45 minutes d'exercice aérobie à une intensité correspondant à la fréquence cardiaque au SV1 déterminée lors du test d'effort de la visite d'inclusion, et se terminait par cinq minutes de récupération active.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients

	Groupe CT	Groupe IT	Valeur de p
Age (ans)	57,8 ± 12,0	54 ± 9,3	0,855
Sexe (homme/femme)	7/7	6/6	
IMC (kg/m ²)	24,7 ± 5,4	24,8 ± 4,1	0,99
Diabétique (ratio)	5/14	3/12	
Fumeur			
non-fumeur (ratio)	7/14	7/12	
ancien fumeur (ratio)	4/14	4/12	
fumeur actuel (ratio)	3/14	1/12	
FEVG (%)	30,7 ± 7,8	27,8 ± 4,7	0,252
VO ₂ pic (ml/min/kg)	10,6 ± 4,1	10,7 ± 2,9	0,9
Durée du test d'effort (min)	3,5 ± 0,6	3,3 ± 1,2	0,706
Pouls O ₂ (ml/battement)	6,6 ± 3,3	6,2 ± 2,4	0,658
Temps au SV1 (min)	1,1 ± 0,5	1,3 ± 2,0	0,704
VO ₂ à SV1 (ml/min/kg)	7,3 ± 2,4	7,7 ± 2,3	0,788
Distance au TM6 (m)	423 ± 78	423 ± 98	1
Score dépression (HAD)	9,4 ± 4,8	8,8 ± 3,5	0,736
Score anxiété (HAD)	7,3 ± 2,3	6,6 ± 1,8	0,367
Traitement pharmacologique			
Bétabloquant (ratio)	14/14	12/12	
Antiagrégant plaquettaire (ratio)	10/14	7/12	
Diurétique (ratio)	14/14	12/12	
IEC (ratio)	12/14	10/12	
Anti-arythmique (ratio)	8/14	6/12	
Statine (ratio)	9/14	9/12	

valeur de p obtenue lors la comparaison entre les deux groupes (test t non apparié)

Notons que les patients du groupe IT effectuaient 168 minutes d'exercice sur ergocycle par semaine contre 360 minutes pour les patients du protocole CT.

TESTS

L'épreuve d'effort a été réalisée sur tapis roulant, avec un enregistrement des échanges gazeux. Celle-ci a été effectuée en début (T1) et en fin (T2) de réadaptation, en utilisant un protocole de type rampe. Après 10 minutes d'échauffement, la vitesse et la pente étaient progressivement augmentées, respectivement de 1,07 Km/h par minute, et de 1,9% par minute. Les critères d'arrêt de ce test étaient la fatigue, la dyspnée ou la douleur au niveau des membres inférieurs.

Steep ramp test : ce test a été effectué uniquement par les patients du groupe IT en début de réadaptation afin de déterminer la puissance des exercices durant l'entraînement²⁸. Sa réalisation était supervisée par un kinésithérapeute qui encadrait et encourageait le patient. Après 10 minutes d'échauffement sur ergocycle à cinq Watts, la charge était augmentée de 25 W toutes les 10 secondes et la fréquence de pédalage devait se situer entre 60 et 80 rpm. Ce test prenait fin lorsque le patient ne pouvait plus maintenir la fréquence de pédalage ou lorsqu'il était épuisé.

TM6 : la capacité fonctionnelle a été évaluée à T1 et T2 à l'aide du TM6. Sa réalisation était conforme aux recommandations d'utilisation publiées par les sociétés savantes²⁹.

MESURES

Les échanges gazeux ont été mesurés au cours de l'épreuve d'effort. Le VO_2 pic a été déterminé comme étant le VO_2 atteint à la charge maximale du patient au cours des 15 dernières secondes du test d'effort. Le SV1 a été déterminé par la méthode proposée par Wasserman, basée sur les équivalents respiratoires en oxygène (VE/VO_2) et en CO_2 (VE/VCO_2).

Les niveaux d'anxiété et de dépression ont été évalués par une psychologue à l'aide du questionnaire HAD (*Hospital Anxiety Depression*). Celui-ci permet de dépister les troubles psychologiques les plus fréquents : l'anxiété et la dépression et d'évaluer leur sévérité³⁰.

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type. Les caractéristiques initiales des patients ainsi que les variables mesurées préalablement ont été comparées grâce à un test *t* de Student apparié. La pertinence de la taille de l'échantillon a été préalablement vérifiée pour détecter une différence moyenne d'au moins 3,5 ml/kg/min entre les groupes avec un écart type de 2,5 ml/kg/min pour une puissance de 80% et un niveau de significativité de 0,05. Une analyse de variance à deux facteurs à mesures répétées a été utilisée. En cas d'interaction significative, un test post-hoc (test de Tukey) a

été réalisé afin d'identifier les différences. En cas de différences significatives dans les deux groupes, la variation (T2 - T1) a été comparée en utilisant un test de *t* de Student.

PRINCIPAUX RESULTATS

En début de réadaptation, l'étiologie de l'insuffisance cardiaque et le traitement pharmacologique étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 3). Le $\dot{V}O_2$ pic, la durée du test d'effort, le pouls d' O_2 maximum, le $\dot{V}O_2$ au SV1 augmentaient significativement avec le réentraînement dans le groupe IT, alors qu'aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe CT (Tableau 2). Le temps au SV1 et la distance de marche effectuée au TM6 augmentaient significativement dans les deux groupes. L'augmentation du temps au SV1 était cependant significativement plus élevée dans le groupe IT que dans le groupe CT. Enfin, les niveaux d'anxiété et de dépression étaient significativement améliorés après les deux types de réentraînement. Il est à noter qu'aucun abandon, aucun évènement cardiaque et aucune décompensation n'ont été relevés.

Tableau 2 : Evolution de la capacité physique et des symptômes d'anxiété et de dépression lors des deux types de réentraînement

	Groupe CT			Groupe IT			ANOVA		
	T1	T2	Evolution (%)	T1	T2	Evolution (%)	Effet groupe valeur de P	Effet entraînement valeur de P	Effet interaction valeur de P
Capacité physique									
$\dot{V}O_2$ pic (ml/min/kg)	10,6 ± 4,1	10,8 ± 4,1	2%	10,7 ± 2,9	13,6 ± 3,2***	27%	0,272	<0,001	0,001
Durée du test d'effort (min)	3,5 ± 0,6	3,9 ± 0,6	12%	3,3 ± 1,2	4,9 ± 0,6***	47%	0,673	<0,001	0,002
Poul O_2 (ml/battement)	6,6 ± 3,3	6,3 ± 3,5	-3%	6,2 ± 2,4	7,3 ± 2,1*	18%	0,854	0,292	0,033
$\dot{V}O_2$ à SV1 (ml/min/kg)	7,3 ± 2,4	7,5 ± 3,4	2%	7,7 ± 2,3	9,4 ± 2,4**	22%	0,24	0,022	0,059
Temps à SV1 (min)	1,1 ± 0,5	1,6 ± 0,7**	45%	1,3 ± 2,0	2,7 ± 0,8***	111%	0,043	<0,001	0,003
Distance au TM6 (m)	423 ± 78	451 ± 72*	6%	423 ± 98	475 ± 52***	12%	0,648	<0,001	0,218
Symptômes d'anxiété et de dépression									
Score dépression (HAD)	7,3 ± 2,3	3,1 ± 1,3*	58%	6,6 ± 1,8	3,4 ± 2,5*	48%	1	0,08	0,501
Score anxiété (HAD)	9,4 ± 4,8	6,7 ± 3,8*	29%	8,8 ± 3,5	6,5 ± 3,1*	26%	0,91	0,003	0,792

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent entre T1 et T2

DISCUSSION

Le résultat principal de cette étude est qu'un programme de réentraînement de type intermittent de courte durée comprenant des exercices intenses augmente plus la capacité physique de patients insuffisants cardiaques qu'un programme de réentraînement de type continu.

Après CT, nous observons une augmentation du temps au SV1 mais aucune augmentation significative de $\dot{V}O_2$ pic, de la durée du test d'effort et de $\dot{V}O_2$ à SV1, alors que le programme IT augmente significativement ces variables, indiquant ainsi une amélioration de la tolérance à l'effort. SV1 reflète

le degré de déconditionnement, et l'augmentation du temps et du VO₂ au SV1 suggère une intervention plus tardive du métabolisme anaérobie pour la production d'énergie et donc la poursuite de l'effort. Grâce au réentraînement de type intermittent, le VO₂ pic et le VO₂ au SV1 étaient respectivement améliorés de 27 et de 22%, ce qui est en accord avec les résultats rapportés par la littérature chez des patients atteints de maladies coronariennes. En effet, les études antérieures rapportent une augmentation de VO₂ pic comprise entre 17 à 46% et une augmentation de VO₂ au SV1 comprise entre 23 et 42%^{25,31-33}.

Les patients ayant suivi le protocole IT ont amélioré leur VO₂ pic d'environ un MET. Cette augmentation est notable car, selon les analyses concernant l'effet dose-réponses décrites par Kodama et al (2009)³⁴, une augmentation de la capacité aérobie d'un MET est associée à une diminution de 13% de la mortalité toutes causes confondues et de 15% des évènements cardiovasculaires. Les patients non répondeurs à la réadaptation tel que défini par une amélioration de VO₂ pic inférieure à 6%, sont par ailleurs huit fois plus susceptibles d'avoir un évènement cardiovasculaire au cours des 16 mois suivant la réadaptation¹⁸

Le réentraînement de type intermittent proposé dans cette étude était novateur, car l'intensité de l'exercice est supérieure à celle des protocoles précédemment proposés dans la littérature. En effet, l'intensité de l'exercice était située à 50% et à 80% de la puissance maximale réalisée lors du *steep ramp test*, respectivement les quatre premières et les quatre dernières semaines. Selon la méthode proposée par De Backers et al (2007)³⁵, nous avons calculé que ces intensités correspondaient à environ 80% et 120% de la puissance maximale aérobie atteinte pendant le test d'effort. Ainsi, ce protocole peut effectivement être considéré comme de très haute intensité. Dans la plupart des études antérieures s'intéressant aux effets d'un réentraînement de type intermittent chez des patients insuffisants cardiaques, l'intensité des exercices se situaient entre 80 et 95% de VO₂ pic et les exercices duraient entre deux et cinq minutes, ces périodes d'exercice étant séparées par des exercices d'intensité plus modérée (entre 40 et 70% de VO₂ pic)^{27,31,33,36,37}. La durée d'exercice proposée dans ce protocole était plus courte (30 secondes) et les exercices étaient séparés par une minute de repos complet. L'alternance de courtes périodes d'exercice intense et de longues périodes de récupération passive (environ 2/3 du temps dans une séance) semble plus aisément réalisable pour les patients très déconditionnés comme suggéré par Meyer et al²⁸. En 2014, une méta-analyse publiée par Juneau et al arrive aux mêmes conclusions sur ce point³⁸.

La distance de marche réalisée durant le TM6 est une mesure objective de la capacité fonctionnelle. Ce test est fiable et validé pour mesurer la capacité fonctionnelle des patients insuffisants cardiaques³⁹. Nos résultats montrent que les deux protocoles utilisés permettaient une augmentation significative de cette distance. Le TM6 évalue de façon globale les réponses de tous les systèmes sollicités à

l'exercice, y compris les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire. Selon les recommandations, la différence minimale cliniquement significative est de 43 m pour les patients insuffisants cardiaques²⁹. Nos résultats montrent que les programmes IT et CT amélioraient la distance effectuée au TM6 de 52 m et de 28 m, respectivement. Le programme IT était donc le seul à induire cette différence minimale cliniquement significative. Cette notion est importante, si l'on considère que la distance effectuée au TM6 a également une valeur prédictive de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire⁴⁰.


Enfin, il faut rappeler que les études antérieures ont montré des améliorations de la capacité physique après 10 à 52 semaines de réadaptation^{31,36,37}. Notre étude a mis en évidence que des améliorations sont possibles en seulement huit semaines de réadaptation. Cela correspondait à la durée de réadaptation couramment prescrite en France.

Chez des sujets sains, le réentraînement de type intermittent semble intéressant car il induirait à la fois des adaptations centrales et périphériques. En effet, la constante demande d'O₂ sous-maximale au cours d'un entraînement de type continu serait principalement associée à une amélioration de l'extraction d'O₂ par les muscles, alors que les fluctuations importantes de la demande d'O₂ au cours d'un exercice de type intermittent induiraient des améliorations du débit cardiaque et de l'extraction d'oxygène²⁷. De plus, chez les patients insuffisants cardiaques, un réentraînement de type intermittent induirait un stimulus plus intense sur les muscles périphériques, sans stress supplémentaire du ventricule gauche³³. Selon Wisloff et al (2007), l'intensité de l'exercice semble être un facteur important pour inverser le remodelage ventriculaire gauche²⁵. Plus que l'intensité, on peut aussi supposer que c'est l'absence d'état stable et la stimulation répétée des adaptations cardiovasculaires qui optimise la réponse ventriculaire. Dans tous les cas, le mode de réentraînement de type intermittent proposé dans cette étude pourrait être intéressant pour ces patients car il induirait, comme chez le sujet sain, des adaptations à la fois centrales et périphériques.

Un programme de réadaptation cardio-vasculaire contribue habituellement à la diminution des niveaux d'anxiété et de dépression⁴¹. Conformément à cela, les deux groupes de notre étude ont amélioré significativement ces niveaux. Aucune différence entre les deux types de réentraînement n'a été identifiée, ce qui indique que les modalités du réentraînement à l'effort ne semblent pas avoir d'impact sur ces symptômes.

Le faible nombre de patients inclus dans cette étude constitue l'une de ces limites. Par ailleurs, malgré toute la rigueur apportée à la constitution des échantillons comparés et la randomisation « de fait » des patients dans les deux programmes, cette étude reste rétrospective ; elle n'apportait donc pas un niveau de preuve suffisant. D'autres études randomisées contrôlées publiées à la même époque ou ultérieurement ont cependant confirmé ces résultats. Une méta-analyse récente regroupant les

résultats de plusieurs essais randomisés contrôlés testant l'entraînement intermittent chez des patients cardiaques laisse par ailleurs penser qu'en réadaptation cardiaque, plus l'intensité est élevée, meilleure est l'amélioration de la capacité aérobie⁴²

 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. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. Volume 93, Issue 8, Pages 1359-1364, August 2012

REFLEXIONS ET PERSPECTIVES

Depuis cette étude, d'autres auteurs ont publié des travaux sur l'efficacité d'un programme intermittent de haute intensité³. Une méta-analyse sur l'utilisation de ce type de protocole chez des patients insuffisants cardiaque a confirmée l'intérêt de ce type de réentraînement⁴³. D'autres se sont montrés plus critique sur cette modalité d'exercice chez des patients fragiles. Ces auteurs s'interrogent, à juste titre, sur l'augmentation du risque d'apparition d'événements graves au cours du réentraînement intermittent de haute intensité chez le patient IC⁴⁴. Même si aujourd'hui l'effet positif d'un réentraînement effectué avec des exercices de type intermittent est bien étayé, un manque de recul et une crainte de complications médicales éventuelles liées à ce type de réentraînement à l'effort expliquait probablement, il y a quelques années encore, son utilisation très marginale⁴⁵. Cette crainte s'exprimait de la même manière au centre de rééducation de Sainte Clotilde, peut-être d'autant plus que le protocole intermittent que nous avons testé utilisait une intensité supra-maximale lors des phases de travail. Aucun incident grave n'avait été à priori signalé sur la période pendant laquelle ce type de réentraînement avait été utilisé. Néanmoins notre étude était rétrospective et il était donc difficile de garantir l'absence totale d'effets indésirables liés au protocole de réentraînement intermittent. Il nous a donc semblé indispensable de proposer une véritable évaluation des risques liés à cette intervention. Nous avons donc mis en place, avec les cardiologues du centre un protocole permettant de vérifier l'innocuité de ce réentraînement en comparant les effets aigus d'un exercice de type intermittent à très haute intensité avec ceux d'un exercice continu (conforme au protocole que nous avons récemment publié) chez des patients insuffisants cardiaques.

III.1.2 EFFETS AIGUS D'UN EXERCICE DE TYPE INTERMITTENT A HAUTE INTENSITE VERSUS UN EXERCICE DE TYPE CONTINU

PROBLEMATIQUE

En 2012, les données récentes de la littérature montraient qu'un réentraînement de type intermittent à haute intensité était envisageable chez les patients insuffisants cardiaques et pouvait engendrer une amélioration plus importante de la capacité physique qu'un programme de réentraînement de type continu au SV1^{25,43}. L'évaluation du protocole mis en place au centre de rééducation de Saint Clotilde venait de nous confirmer la supériorité de ce type d'entraînement pour améliorer rapidement la capacité aérobie et la tolérance à l'effort des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque systolique. L'une des hypothèses pouvant être avancée pour expliquer cette meilleure efficacité est sans doute la fluctuation de la demande d'O₂ qu'engendre l'exercice intermittent permettant des adaptations à la fois centrales et périphériques. A l'époque, une seule étude très récente s'était intéressée à comparer les réponses aiguës de l'exercice de type intermittent avec celle de l'exercice de type continu chez des patients insuffisants cardiaques⁴⁶. Ces auteurs concluaient que les réponses cardio-pulmonaires n'étaient pas différentes entre les deux types d'exercice utilisés. De plus, aucune différence n'était trouvée pour les marqueurs de la nécrose ou du dysfonctionnement myocardique. Sur les 20 patients étudiés, un évènement indésirable a tout de même été constaté. Le protocole d'exercice présenté par ces auteurs était cependant différent de celui que nous avons utilisé dans notre étude sur les effets d'un réentraînement de type intermittent. Nous avons en effet utilisé des phases de récupération passive deux fois plus longue.

Une seconde étude permettant de décrire les réponses à l'exercice lors de ce protocole et d'évaluer l'innocuité de la réalisation de ce type d'exercice chez les patients insuffisants cardiaques semblait donc indispensable pour compléter le premier travail réalisé.

METHODE

CONSTRUCTION DE L'ECHANTILLON

Douze patients insuffisants cardiaques (neuf hommes et trois femmes) âgés de $53,5 \pm 8,5$ ont été inclus dans cette étude. Ces patients présentaient une dysfonction ventriculaire définie par une FEVG < 45%. Tous les patients étaient cliniquement stables. Les caractéristiques de base des patients sont présentées dans le tableau 3. Ont été exclus les patients de plus de 70 ans, ou ayant présenté dans les deux mois précédents l'inclusion un syndrome coronarien aigu, un pontage, une angioplastie, ou la pose d'un défibrillateur. Les patients présentant des anomalies de l'électrocardiogramme : arythmies

sévères, fibrillation auriculaire, ou porteurs d'un pacemaker, d'une insuffisance cardiaque non contrôlée, d'une valvulopathie, d'une hypertension non contrôlée, ou d'une insuffisance rénale sévère ont également été exclus du protocole.

Après un test d'effort initial lors de la visite d'entrée dans le programme de réadaptation, chaque patient a effectué deux modalités d'exercice : un exercice de type intermittent (EI) et un exercice de type continu (EC). Les deux modalités d'exercice ont également été réalisées sur cyclo-ergomètre, avec mesure des échanges gazeux. Les exercices ont été précédés de trois minutes de repos et suivi de cinq minutes de repos. Durant ces deux modalités, différents paramètres nous renseignant sur la réponse à l'exercice ont été mesurés. Le test d'effort initial, EI et EC ont été séparés au minimum de 72 heures et au maximum de sept jours.

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients

Variables cliniques	n=12
Age (ans)	53,5 ± 8,5
Sexe (homme/femme)	9/3
Poids (kg)	71,7 ± 21,5
Fraction d'éjection (%)	35,8 ± 6,6
Classification NYHA	
I	0/12
II	5/12
III	7/12
Etiologie de l'insuffisance cardiaque	
Ischémique (ratio)	6/12
Primitive (ratio)	6/12
Facteurs de risques cardiovasculaires	
Tabagisme (ratio)	7/12
Diabète (ratio)	3/12
Dyslipidémie (ratio)	4/12
Hypertension artérielle (ratio)	4/12
Surpoids (BMI > 25) (ratio)	5/12
Traitement pharmacologique	
Bétabloquant (ratio)	11/12
IEC (ratio)	12/12
Diurétique (ratio)	12/12
Antiagrégant (ratio)	9/12
Statine (ratio)	9/12

L'exercice de type intermittent (EI) comportait des périodes d'exercice de 30 secondes, suivies de période de repos de 60 secondes, durant 14 minutes. Cette modalité correspondait au ratio temps d'effort/temps de repos de notre précédente étude. La puissance de l'exercice a été choisie pour

correspondre à 100% de la puissance maximale effectuée au test d'effort de la visite d'inclusion. Le volume d'O₂ consommé durant les 14 minutes de EI a été déterminé pour chaque sujet.

L'exercice de type continu (EC) était effectué à une puissance correspondant au SV1 déterminé lors du test d'effort de la visite d'inclusion par la méthode proposée par Wasserman. La durée de EC a été calculée afin d'obtenir une même quantité d'O₂ consommée durant EC et EI. Pour cela, le volume d'O₂ consommé durant EI et le VO₂ au SV1 ont été utilisés (durée de l'exercice de type continu = volume d'O₂ consommé lors de EI / VO₂ au SV1). Lors de EC, un contrôle était effectué et lorsque le volume d'O₂ consommé atteignait celui déterminé lors de EI, l'exercice continu était stoppé.

MESURES

Biomarqueur de la lésion myocardique : troponines T. Les échantillons sanguins ont été prélevés entre 12 et 20 heures après chaque exercice. Les analyses biochimiques ont été effectuées sur des échantillons frais. Le taux de troponine a été mesuré à l'aide de l'automate Architect ci 8200.

La tension artérielle, la saturation en oxygène (SaO₂) et la concentration de lactate sanguin ont été mesurées avant, durant (à 3, 6 et 9 minutes) et après EI et EC. SaO₂ a été évaluée au bout du doigt avec un oxymètre de pouls. La concentration de lactate sanguin a été mesurée à partir d'un échantillon de sang prélevé au bout du doigt puis analysé avec l'analyseur de lactate : Lactate Scout + (EKF Diagnostic).

L'électrocardiogramme a été enregistré et interprété en continu lors des deux exercices par un cardiologue.

Quantification de la dyspnée à l'exercice : l'échelle de Borg modifiée a été utilisée pour quantifier la dyspnée, lors des deux modalités d'exercice. Cette échelle, simple et reproductible, relie l'intensité de la dyspnée ressentie par le patient à des valeurs chiffrées de zéro à 10. Cette évaluation a été effectuée toute les trois minutes.

Evaluation analogique de la difficulté de l'exercice : à la fin de chaque exercice, la difficulté globale de celui-ci a été évaluée par le patient, grâce à une échelle visuelle analogique représentée par une ligne, sur laquelle le patient représente son niveau de difficulté entre deux bornes extrêmes : « pas du tout difficile » et « difficulté maximum ».

ANALYSE STATISTIQUE

Pour l'analyse statistique, les données ont été moyennées sur 1,5 minute afin que pour EI, une période d'exercice et une période de repos soient prises en compte. Nous avons donc moyenné les données entre 1 min 30 s et 3 min (t1), entre 4 min 30s et 6 min (t2) et entre 7 min 30s et 9 min (t3) pour EI et EC (n = 10). De plus, pour identifier les réponses à l'exercice lors de EI, nous avons

moyenné les données sur les 10 dernières secondes de différentes périodes d'exercice. Nous avons également moyenné les données entre 1min 30 et 2 min (t1'), entre 4min 30 et 5 min (t2') et entre 7min 30 et 8 min (t3') pour EI et EC (n = 12). Une analyse de variance à deux facteurs à mesures répétées a été utilisée. En cas d'effet significatif, un test post-hoc (test de tukey) a été réalisé afin d'identifier les différences. La limite de significativité était fixée à $p < 0,05$.

RESULTATS :

Aucun évènement indésirable n'a été relevé pour les deux modalités d'exercice et dans les 72 heures suivantes. La durée du test était significativement plus longue pour EI que pour EC. Le volume d'oxygène n'était pas significativement différent entre les deux types d'exercices. La puissance de pédalage était plus importante pour EI que pour EC. Enfin grâce à l'évaluation de la perception de l'effort, EI s'est révélée moins difficile que EC. (Tableau 4).

EC s'est déroulé à une puissance correspondant au SV1 relevé au test d'effort initial comme en témoigne l'absence de différence significative entre le VO_2 lors de EC et le VO_2 au SV1 lors du test d'effort d'inclusion ($p = 0,727$). La tension artérielle, le taux de troponine T, la sensation de dyspnée évaluée par l'échelle de Borg et la concentration de lactate sanguin n'étaient pas différents entre les deux types d'exercice.

Tableau 4 : Comparaison EI vs EC

	EI	EC	P
Durée du test (min)	14	11 ± 2	<0,001
Volume d'O ₂ consommé (ml/kg/min)	116 ± 24	119 ± 24	0,706
Puissance (W)	70,5 ± 26,7	41,9 ± 17,0	0,005
Evaluation de la perception de l'effort (/10)	3,0 ± 1,0	4,8 ± 1,5	0,003

L'analyse de variance sur les données moyennées sur 1,5 minute a montré que le VO_2 et le pourcentage de VO_2 pic étaient significativement plus faibles lors de EI que lors de EC ($p = 0,0261$) et que le QR était significativement plus élevé lors de EI que lors de EC ($p = 0,0376$). Le VO_2 , le pourcentage de VO_2 pic et la fréquence cardiaque étaient significativement plus faibles à T2 et à T3 lors de EI que lors de EC. Le QR à T1 était significativement plus élevé lors de EI que lors de EC. Concernant les autres variables, aucune différence n'a été relevée entre les deux modalités d'exercice à T1, T2 et T3 (Figure 1).

À T1', T2', et T3' seul le VO_2 et le pourcentage de VO_2 pic étaient significativement plus élevés lors de EC que lors de EI (Figure 2)

Figure 1 : Comparaison EI vs EC à T1, T2 et T3 (* différence significative p<0,05)

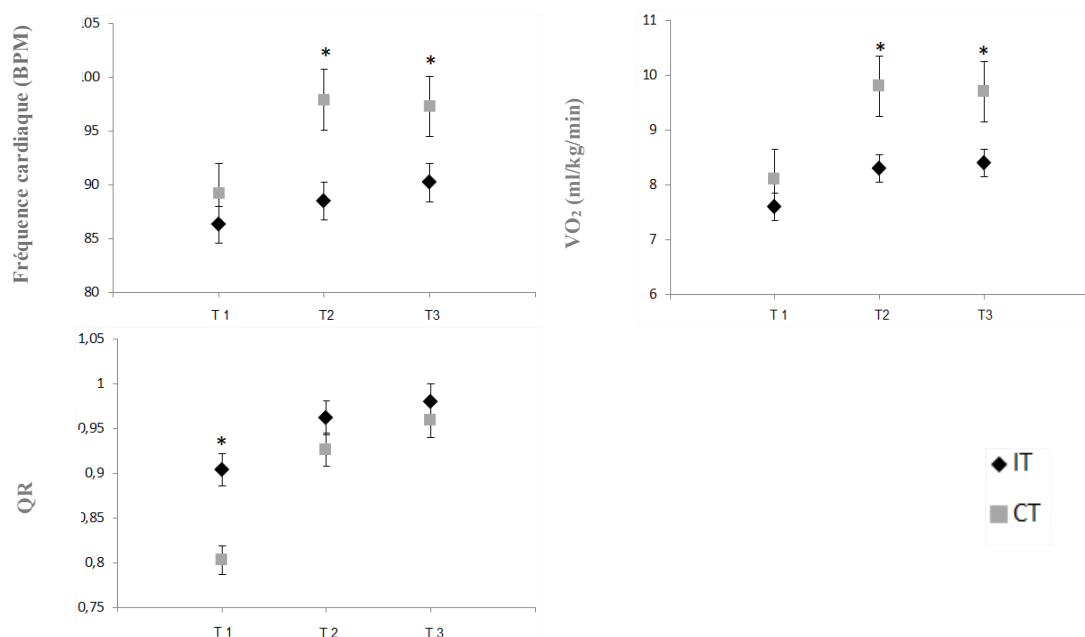
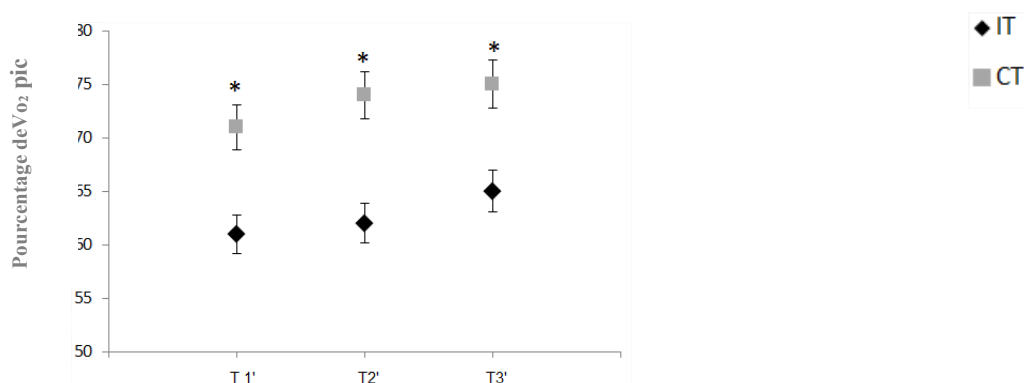


Figure 2 : Pourcentage de VO₂ pic à T1', T2' et T3' lors de EI vs EC (* différence significative p<0,05)



DISCUSSION :

Les résultats de cette étude nous ont permis de vérifier l'innocuité à court terme de l'exercice intermittent proposé aux patients du centre de rééducation. Le dosage des isoformes cardiaques de la troponine constitue un bio-marqueur de la lyse cellulaire myocardique. Les troponines sont localisées préférentiellement dans l'appareil contractile cardiaque et minoritairement dans le cytoplasme. La troponine T est un marqueur spécifique du cardiomyocyte, couramment utilisé dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde ; il constitue un bon marqueur des dommages myocardiques⁴⁷. Sa grande spécificité cardiaque, sa précocité d'apparition et sa cinétique lente d'élimination en font un « gold standard ». Le dosage des troponines permet en outre de détecter une souffrance myocardique

mineure⁴⁸. Une élévation du taux de troponine permet donc d'identifier des patients à haut risque de complications cardiaques à court et à long terme. Aucun des deux tests EI et EC n'a engendré d'augmentation du taux de troponine ce qui laisse penser que ces deux exercices n'ont pas engendré de souffrance myocardique. Concernant l'électrocardiogramme à 12 dérivations enregistré en continu durant les deux tests, aucune anomalie de l'activité électrique du cœur n'a été constatée à l'exercice ou durant les périodes de récupération. Enfin, aucune réponse tensionnelle anormale, ou signes cliniques anormaux n'ont été relevés. Ces résultats nous renseignent sur l'innocuité de EI et sont en adéquation avec ceux rapportés par Normandin et al⁴⁶ ou bien Meyer et al⁴⁶.

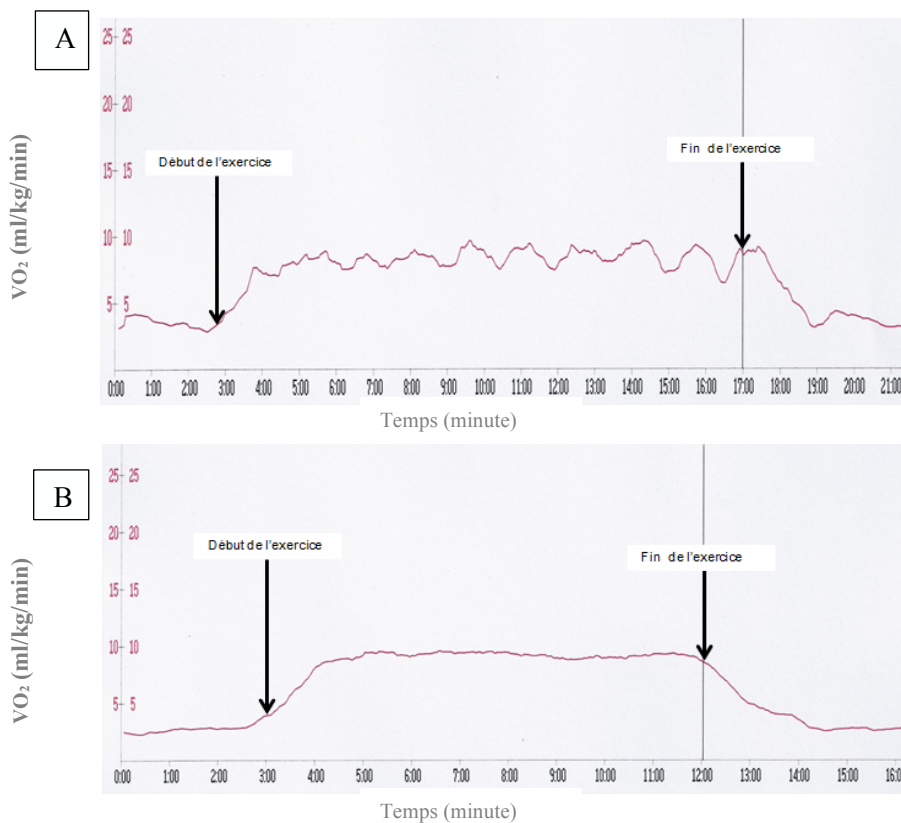
Dans notre étude nous n'avons relevé aucun évènement indésirable dans les 72 heures de surveillance post exercice. Lors de l'exercice intermittent, les périodes de repos entre les phases d'exercice étaient d'une minute, comparativement aux périodes de repos de 30 secondes proposées par Normandin. Trois facteurs semblent jouer un rôle important dans le risque cardiovasculaire lié à l'effort : l'intensité, la durée de l'effort et l'environnement⁴⁹. De très nombreuses et complexes interactions existent entre la composition de la plaque d'athérome, sa géométrie et les conditions hémodynamiques. Selon la logique déductive proposée par Finet et al⁵⁰, l'exercice physique induit une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, et de la pression pulsée ce qui augmentent le risque de rupture de plaque pouvant être à l'origine d'une thrombose. Dans le protocole EI que nous avons utilisé, la période de récupération passive, (une minute de repos entre les périodes d'exercices) permet une diminution de la fréquence cardiaque et une diminution des contraintes hémodynamiques plus importantes que lors des 30 secondes de repos comme proposées par Normandin et al⁴⁶. Cela va dans le sens d'une diminution du risque de complication.

Concernant l'évaluation subjective de la difficulté de l'exercice, nos résultats indiquent que les patients ont perçu EI significativement moins difficile que EC en dépit d'une puissance d'exercice plus élevée pour EI. Cela pourrait s'expliquer par la sensation de dyspnée significativement plus faible pour EI, et/ou par les changements de rythmes qu'impose EI qui pourraient rendre l'exercice ludique et moins monotone qu'un exercice continu. Des observations similaires sont rapportées par Guiraud et al⁵¹ qui mettent en avant un bon rapport efficacité/confort de l'exercice intermittent comparé à un exercice continu. Il existe en effet une relation entre l'observance de l'activité physique et le plaisir à effectuer les séances d'exercice. De par son aspect ludique et son ressenti, EI pourrait donc être une des réponses à la recherche de l'observance de l'exercice physique après une réadaptation.

Au-delà de la vérification de l'absence d'effets délétères aigus de l'exercice intermittent de haute intensité, cette étude a également apporté des éléments d'analyse liés à la dépense énergétique engagée dans les deux types de protocoles. La dépense énergétique totale était équivalente lors des deux modalités d'exercice comme en témoigne l'absence de différence significative entre le volume

d'O₂ consommé lors de EI et lors de EC. La durée de l'exercice était de 5 minutes lors de EI (10 périodes de 30 secondes d'exercice) contre 11,0 ± 2,1 minutes lors de EC. Dans le même temps, la puissance d'exercice était de 70,5 ± 26,7 W lors de EI et de 41,9 ± 17,0 W lors de EC. Lors de l'analyse globale, c'est-à-dire en prenant en compte les périodes d'exercice et les périodes de récupération au repos lors de EI, nos résultats indiquent que, pour une dépense d'énergie aérobie totale équivalente (même volume d'O₂ consommé entre les deux types d'exercice), le VO₂ était plus faible (et VCO₂ n'était pas différent) lors de EI en comparaison de EC. Cela suggère un niveau moyen d'activité métabolique aérobie inférieur lors de EI en comparaison de EC. De plus, la concentration sanguine de lactate n'était pas différente entre EI et EC, suggérant que l'activité du métabolisme anaérobie était similaire. Ce résultat semblait difficile à expliquer car la puissance de l'exercice lors de EI correspondait à 100% de la puissance maximale effectuée lors du test d'inclusion contre une puissance beaucoup plus faible lors de EC. Une sollicitation plus importante du métabolisme anaérobie lactique aurait dû se produire. Une plus grande oxydation du lactate produit pourrait néanmoins expliquer ce résultat.

Figure 3 : Evolution de vo₂ durant EI (a) et EC (b)



L'activité respiratoire, évaluée par VE, et l'activité cardiaque, évaluée par fréquence cardiaque, n'étaient pas différentes entre les deux types d'exercice. Ces résultats suggèrent que la stimulation moyenne du système aérobie n'est pas plus élevée lors de cet exercice de type intermittent que lors d'un exercice continu. Les phases de récupération et les courtes périodes d'exercice expliquent sans

doute cela. D'autre part, le QR était plus élevé lors de EI que lors de EC (différence significative à T1), suggérant une plus grande oxydation des glucides lors de EI que lors de EC en particulier au début du test. Etant donnée l'intensité élevée de l'exercice lors de EI, ce résultat est conforme à ce qui était attendu.

Lorsque l'on considère uniquement les périodes d'exercice lors de EI (moyenne des 10 dernières secondes des périodes d'exercice) et les périodes correspondantes pour EC, on observe que le VO_2 et le pourcentage de VO_2 pic étaient significativement plus faibles lors de EI que lors de EC. La cinétique de VO_2 mesurée à la bouche dont la constante de temps est trop faible pour permettre d'atteindre le VO_2 nécessaire pour satisfaire la demande d' O_2 lors des périodes d'exercice de EI explique ce résultat. Une partie de l'énergie serait donc fournie d'une part par le métabolisme aérobie à partir de l' O_2 dissout dans le sang et de l' O_2 lié à l'hémoglobine et à la myoglobine, et d'autre part par le métabolisme anaérobie à partir des stocks de phosphoryl-créatine et à partir de la glycolyse anaérobie lactique. Les périodes de récupération passive lors de EI permettraient une plus grande ré-oxygénation de l'hémoglobine et de la myoglobine permettant ainsi à l'organisme de disposer d'une plus grande réserve d' O_2 qui sera utilisé pendant les phases suivantes d'exercice.

CONCLUSION ET LIMITES DE L'ETUDE:

Nos résultats ont apportés des informations relatives à l'innocuité de l'exercice intermittent à haute intensité. Aucun trouble du rythme, aucun stigmatisme d'ischémie myocardique, aucune réponse tensionnelle anormale et aucun événement indésirable n'ont été observés durant et après EI. Il aurait été intéressant d'ajouter d'autres paramètres nous renseignant sur la surcharge ventriculaire, ou sur les modifications des paramètres inflammatoires. Les réponses cardiopulmonaires aiguës lors de l'exercice intermittent n'étaient pas supérieures à celle de l'exercice continu. A volume d' O_2 consommé identique, à temps d'exercice plus court et à puissance plus élevée pour EI, le patient perçoit la réalisation de cet exercice plus facile. Le réentraînement intermittent de par son efficacité supérieure au réentraînement continu démontrée entre autres par notre précédente étude publiée en 2012 et de par son innocuité étayée par nos résultats, est un mode de réentraînement prometteur, pour les patients insuffisants cardiaques. Toutefois, il reste à définir le délai à respecter après une décompensation cardiaque ou un infarctus du myocarde pour introduire ce type de réentraînement en toute sécurité. Enfin même si l'absence de souffrance cardiaque au cours de l'exercice est démontrée, l'étude ne permet pas de conclure définitivement sur les conséquences à long terme d'un tel programme.

III.1.3 EFFET D'UN PROGRAMME DE READAPTATION MULTIDISCIPLINAIRE CHEZ LES PATIENTS AOMI, DIABETIQUE DE TYPE 2

PROBLEMATIQUE

Le diabète augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès par maladie cardiovasculaire⁵². De plus, il constitue un facteur de risque de la maladie athéromateuse et triple ou quadruple le risque d'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) qui est une manifestation de l'athérosclérose ; la douleur et la claudication intermittente en sont les principales manifestations cliniques. Les résultats de l'étude CLEVER (CLaudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization) ont mis en évidence l'intérêt du réentraînement à la marche par rapport à une revascularisation par pose de stent, pour ce qui est de l'évolution du temps maximum de marche sur tapis et du délai d'apparition d'une claudication⁵³. L'expertise collective de l'INSERM (2019) rappelle que cette activité de marche, associée à l'éducation thérapeutique du patient, est aujourd'hui une recommandation thérapeutique en première intention pour la majorité des sociétés savantes américaines et européennes.

Les effets de la réadaptation chez des patients artéritiques sont aujourd'hui bien documentés et une augmentation de la distance de marche associée à une augmentation du VO_2 pic ont été décrites^{54,55}. Ces adaptations physiologiques peuvent être associées à une amélioration de certains paramètres hémodynamiques, tels que l'Index de pression systolique (IPS) considéré comme la méthode de référence pour l'évaluation de patients susceptibles de présenter une AOMI, et la compliance artérielle. L'IPS est calculée en divisant la pression artérielle systolique de la cheville par la pression artérielle systolique humérale. Une valeur inférieure à 0,9 est considérée comme anormale. La compliance artérielle est estimée par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls, et renseigne sur la résistance à l'écoulement et par conséquent sur la charge ventriculaire. Chez les sujets sains, l'entraînement physique améliore la compliance artérielle et la perfusion musculaire, contribuant ainsi à l'amélioration du VO_2 pic. Chez des patients diabétiques de type 2, seule quelques études ont fait état d'une légère amélioration de la compliance artérielle⁵⁶. En 2011, il n'existait aucune étude sur l'effet d'un programme de réadaptation sur les marqueurs hémodynamiques chez des patients présentant une AOMI.

Nous avons examiné l'effet d'un programme de réadaptation de six semaines sur L'IPS, la compliance artérielle et sur l'équilibre glycémique de 58 patients diabétiques présentant une AOMI et une maladie coronarienne. Des tests fonctionnels de marche ont également été réalisés.

METHODE

CONSTRUCTION DE L'ÉCHANTILLON

Tous les patients inclus dans l'étude présentaient un (IPS) inférieur à 0,9, ainsi qu'une claudication intermittente. Tous ces patients recevaient un traitement pharmacologique et n'avait reçu aucune revascularisation des membres inférieurs. Le tableau 5 présentent les caractéristiques initiales des 58 patients diabétiques inclus dans l'étude.

Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients

Age (ans)	63,2 ± 10,3
Sexe (<i>homme/femme</i>)	34/24
Fumeur	
Fumeur actuel (<i>ratio</i>)	0/58
Ancien fumeur (<i>ratio</i>)	29/58
Pathologies	
AOMI (<i>ratio</i>)	58/58
Diabétique (<i>ratio</i>)	58/58
Hypertension (<i>ratio</i>)	38/58
Hypercholestérolémie (<i>ratio</i>)	33/58
Traitement pharmacologique	
Bétabloquant (<i>ratio</i>)	58/58
Antiagrégant plaquettaire (<i>ratio</i>)	58/58
Statines (<i>ratio</i>)	58/58

PROGRAMME DE READAPTATION

La prise en charge s'est effectuée en hospitalisation de jour, cinq jours par semaine pendant six semaines consécutives. Ce programme comprenait une surveillance médicale, des séances d'éducation thérapeutique (7h/semaine) et un programme de réentraînement à l'effort comportant 3h/semaine de gymnastique d'entretien, 3h/semaine de balnéothérapie, 7h/semaine d'entraînement en endurance sur tapis roulant (4h) et ergocycle (3h).

Au cours du réentraînement en endurance sur tapis roulant, les patients marchaient à vitesse spontanée au cours de la première séance. A partir de celle-ci, l'intensité de l'exercice était progressivement augmentée de 0,5 km/h par semaine pendant les quatre premières semaines, puis au cours des deux dernières semaines la pente du tapis roulant était augmenté de 1,5% par semaine. La vitesse de marche était diminuée en cas d'apparition d'une douleur.

Les séances d'entraînement en endurance sur ergocycle étaient composées d'une période d'échauffement de cinq minutes, suivie de 45 minutes d'exercice. L'intensité de l'exercice a été déterminée en fonction de la fréquence cardiaque au SV1, évaluée par le test d'effort initial.

MESURES

Toutes les mesures retenues pour l'étude faisaient partie des bilans médicaux habituels réalisés en début (T1) et en fin (T2) de programme de réadaptation. Les mesures biologiques comprenaient l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la glycémie à jeun, la compliance artérielle et l'indice de pression systolique (IPS).

L'estimation de la compliance artérielle a été réalisée à T1 et à T2 grâce à un tonomètre de type HDI/Pulse Wave TM CR – 2000 (Hypertension Diagnostics, Eagan, MN). Cet appareil offre une bonne reproductibilité et une bonne corrélation avec des mesures recueillies par cathétérisme. Le premier et le dernier jour du programme de réadaptation, les explorations ont été réalisées en début de matinée (entre 7h30 et 10h) dans une salle calme et climatisée avec une température ambiante de 25°C. Le patient était assis sur un fauteuil, le dossier incliné à 60°. Le bras sur lequel était positionné le capteur était en supination et reposait sur un accoudoir. Les mesures étaient effectuées après une période de repos de 10 minutes. L'acquisition de l'onde de pression artérielle radiale impliquait le recueil de la vitesse de l'onde de pouls grâce à un capteur placé sur l'artère radiale droite et l'enregistrement de la pression artérielle du bras gauche à l'aide d'un brassard. La procédure était répétée trois fois et la valeur retenue pour chaque paramètre était la moyenne des trois mesures. L'estimation de la compliance artérielle a été réalisée le premier et le dernier jour du programme de réadaptation.

L'indice de pression systolique (IPS) a été mesuré grâce à un doppler par ultrason muni d'une sonde de 8,2 MHz. Un protocole rigoureux conforme aux recommandations a été réalisé par des opérateurs formés à cette mesure (SPENGLER détecteur à ultrasons Doppler, modèle 811b-parcs électronique médicale INC Aloha, Orgon, France). Les mesures ont été effectuées après un repos en position allongée d'une durée de 10 minutes. L'IPS a été calculé en divisant la pression artérielle systolique de la cheville par la pression artérielle systolique humérale. Trois mesures ont été effectuées et moyennées. Un IPS < 0,9 était considéré comme anormal.

Le test de marche sur tapis roulant est la méthode de référence pour l'évaluation fonctionnelle des patients AOMI. Ce test évalue la distance à laquelle la douleur des membres inférieurs exige l'arrêt de la marche. Il est réalisé à une vitesse constante de 3,2 Km/h, débute sur le tapis en position horizontale puis la pente est augmentée de 2% toutes les deux minutes⁵⁷.

Le TM6 est un test standardisé permettant une évaluation globale de la capacité fonctionnelle à l'exercice du patient artéritique. Sa réalisation était conforme aux recommandations.

Les niveaux d'anxiété et de dépression ont été évalués par une psychologue à l'aide de l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). Cette échelle permet de dépister les troubles psychologiques les plus fréquents : l'anxiété et la dépression et d'en apprécier leur sévérité³⁰

ANALYSE STATISTIQUE

La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée afin de détecter une différence moyenne au TM6 d'au moins 200 m entre T1 et T2, avec un écart-type de 300 m, une puissance de 80% et un niveau de signification de 0,05. Un test *t* de Student a été effectué pour chaque variable afin d'effectuer la comparaison entre T1 et T2.

PRINCIPAUX RESULTATS, LIMITES ET PERSPECTIVES

Après le programme de réadaptation on observe une augmentation significative des IPS (droit et gauche), sans diminution des pressions artérielles systolique et diastolique. La compliance artérielle augmente de manière significative entre T1 et T2. De même pour les distances effectuées au test de marche sur tapis roulant et au TM6, indiquant ainsi une amélioration de la capacité physique et fonctionnelle. La glycémie à jeun et le taux d'hémoglobine glyquée ont diminué significativement, indiquant une amélioration du contrôle glycémique.

les patients inclus dans cette étude avaient, à l'admission, une AOMI décompensée (IPS compris entre 0,40 et 0,75). L'augmentation très significative de l'IPS chez tous les patients observés était un résultat très encourageant et suggérait l'efficacité du programme de réadaptation proposé, d'une durée courte (6 semaines) mais avec un volume horaire d'activité physique 4 fois plus important que dans les autres programmes décrits dans la littérature pour ces patients .

Cette étude rétrospective ne comportait pas de groupe témoin, ce qui est souvent le cas dans le cadre d'une prise en charge clinique courante pour des raisons déontologiques évidentes ; mais cela constitue de fait une limite importante qui ne permettait pas d'établir un lien de causalité clair. Il est en effet difficile de savoir exactement à quoi ou à quelle partie du programme de réadaptation ces améliorations peuvent être attribuées. Notons par exemple, qu'en raison du programme d'éducation thérapeutique, les patients ont pu opérer des changements dans leur habitus (alimentation) qui auraient pu également jouer un rôle dans l'évolution de l'état vasculaire.

En 2019, Le rapport INSERM sur l'activité physique dans la prévention et le traitement des maladies chroniques offre une revue de littérature très complète sur les caractéristiques des programmes d'exercices physiques et leurs bénéfices démontrés chez les patients souffrant d'AOMI. Les résultats de la littérature scientifique apportent aujourd'hui un haut niveau de preuve sur l'efficacité de programme d'exercices physiques comprenant de la marche 2 à 3 fois par semaine. Ces programmes améliorent la distance de marche sans douleur et la qualité de vie des patients. D'autres modalités d'exercice comme l'entraînement intermittent, le renforcement musculaire ou encore l'utilisation d'un cycloergomètre à bras ont été proposées et semblent toutes améliorer la distance de marche.

Malgré les nombreuses études déjà réalisées, il reste des perspectives de recherche sur l'optimisation des caractéristiques des programmes d'exercice pour cette population de patients, en particulier en terme d'intensité et de douleur. Des études interventionnelles contrôlées randomisées incluant un plus grand nombre de patients seraient également souhaitables pour confirmer les effets de différentes modalités d'exercice proposées en remplacement ou en complément de la marche. Enfin, les programmes d'exercices supervisés s'inscrivant en général dans une prise en charge plus globale incluant un programme d'éducation thérapeutique, il pourrait être intéressant de préciser les effets combinés du réentraînement à la marche et de la modification d'autres facteurs, comme l'alimentation, sur l'état vasculaire et l'évolution des paramètres hémodynamiques.

REFLEXIONS ET PERSPECTIVES :

Il reste à rappeler qu'un programme de réhabilitation est une prise en charge globale, pluridisciplinaire qui accompagne souvent les patients dans un processus de récupération physiologique et psychologique et qui prépare le cas échéant un changement des habitudes de vie. C'est cette prise en charge globale qui fait souvent le succès à long terme de ces programmes. L'exercice intermittent de haute intensité par exemple n'est qu'un élément de ce programme visant une efficacité maximale sur la restauration de quelques paramètres physiologiques comme la capacité oxydative musculaire et la fonction ventriculaire. Nous avons vu également que cette modalité de réentraînement à l'effort était perçue comme moins fatigante qu'un entraînement de type continu ce qui pourrait être un argument en faveur d'une meilleure adhésion des patients à l'exercice. Cependant, hors centre de rééducation, il est également possible que l'exercice intermittent ne soit pas le plus facile à réinvestir dans une pratique régulière à long terme, qu'elle soit auto-organisée ou encadrée en milieu associatif. Or le maintien d'une activité physique après la réadaptation cardiaque est essentielle pour prévenir la récurrence et préserver les bénéfices acquis pendant le programme comme l'a démontré la quatrième étude résumée plus loin. En plus d'être un temps de réadaptation physiologique et psychologique, ces programmes en centre de rééducation doivent nécessairement présenter une dimension éducative et contribuer à installer un changement durable dans le mode de vie des patients pour assurer la prévention tertiaire. **La faisabilité, les bénéfices ressentis et l'adhésion des patients** sur le long terme pour chaque type d'exercice proposé lors de la réhabilitation devrait donc être évaluées lors de toute étude interventionnelle, ce qui n'a évidemment pas été fait dans le cadre des études rétrospectives présentées dans ce chapitre. Mais la réflexion que nous avons menée à l'époque sur le sujet m'a incitée quelques années plus tard à y apporter une attention toute particulière lors de la réalisation de l'étude APACCHE (cf. chapitre V.4) et à encourager la mise en place d'une telle évaluation dans le cadre de la codirection de la thèse STAPS de Claire Fournié.

En ce qui concerne les patients insuffisants cardiaques, peu de données existent dans la littérature sur l'adhésion des patients à l'exercice physique ; une étude de 2015 suggère une adhésion aux conseils d'activité physique inférieure à 50%⁵⁸. Des stratégies visant à encourager cette adhésion ont été évaluées par de nombreuses études, essentiellement chez des patients coronariens. Il semble qu'une mesure objective de l'activité physique (par accélérométrie), associée à un suivi téléphonique et/ou à un objectif individualisé, soit de nature à augmenter significativement l'observance d'une activité physique régulière⁵⁹⁻⁶¹. Ces informations sont capitales pour les cliniciens comme pour les chercheurs. Le récent rapport INSERM sur l'utilisation de l'activité physique dans le traitement des maladies chroniques (INSERM, 2019) apporte une réflexion intéressante pour les futures recherches dans le domaine des interventions non médicamenteuses (INM) et encourage la description précise des programmes interventionnels en activité physique adaptée et de leur implémentation. Pour cela, un volet qualitatif basé sur l'évaluation de la mise en œuvre du programme et de son efficacité, du point de vue des patients eux-mêmes, semble indispensable. Mes expériences les plus récentes dans le cadre d'études interventionnelles ou observationnelles auprès de différentes populations de patients (patients obèses, maladies neurodégénératives et hémopathies malignes) ont de fait renforcé cette conviction que, malgré sa dimension très subjective, la parole des patients apporte l'information la plus riche et la plus intégrée sur la pertinence et l'efficacité d'un programme en APA, à condition de savoir la décrypter à travers une méthodologie scientifique rigoureuse. Cela implique qu'une recherche interventionnelle avec une finalité clinique, doit non seulement comprendre un volet d'évaluation qualitative, mais que ce volet doit nécessairement s'appuyer sur un travail interdisciplinaire.

III.1.4 IMPACT DE LA POURSUITE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE APRES UN PROGRAMME DE READAPTATION CARDIAQUE SUR CERTAINS MARQUEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

PROBLEMATIQUE

Outre l'amélioration des capacités physiques, les programmes de réadaptation cardiaque permettent un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Parmi les facteurs améliorés, on peut lister l'équilibre glycémique, le profil lipidique, et l'hypertension. La compliance artérielle qui, lorsqu'elle diminue, majore le risque cardiovasculaire, peut également être améliorée⁶². Son augmentation semble être le reflet d'une amélioration de la fonction endothéliale. La poursuite d'une activité physique régulière à la suite d'un programme de réadaptation est néanmoins nécessaire pour maintenir les bénéfices acquis. Peu d'informations sont cependant disponibles sur le devenir des


patients en post-réadaptation. Lors de ces travaux menés en collaboration avec le centre de rééducation de Sainte Clotilde, nous avons évalué l'influence du maintien d'une activité physique après un programme de réadaptation de six semaines sur trois marqueurs de risque cardiovasculaire: le poids, la capacité physique et la compliance artérielle.

PRINCIPAUX RESULTATS

Quarante deux patients coronariens ayant suivi un programme de réadaptation cardiaque de 6 semaines ont été évalués au début (T0), en fin (T1) et environ 18 mois après leur réadaptation (T2).

L'évaluation du niveau d'activité physique réalisé à T2 grâce au questionnaire de DIJON⁶³ a permis de diviser les patients en un groupe sédentaire (GS) et un groupe actif (GA)

Les principaux résultats de notre étude montrent qu'à T2, le poids des patients GS augmentait en comparaison de T0 et T1. Cette augmentation du poids n'était pas retrouvée chez les patients GA. La distance effectuée au TM6 diminuait pour les patients GS et s'est améliorée pour les patients GA, confirmant la perte des bénéfices de la réadaptation au-delà d'un an lorsque le niveau d'activité physique n'est pas maintenu alors que la capacité physique continue de s'améliorer dans le cas contraire; Le programme de réadaptation n'a pas eu d'influence significative sur la compliance artérielle (aucun changement significatif entre T0 et T1 pour les deux groupes). Cependant, un style de vie sédentaire après le programme de réadaptation a induit une baisse significative de la compliance artérielle entre T1 et T2 pour les patients GS, alors que cet indice n'était pas modifié chez les patients GA. Ce résultat suggère qu'une activité physique régulière après le programme de réadaptation a contribué à préserver la fonction endothéliale, condition de maintien de l'élasticité artérielle.

 Freyssin C Jr, Blanc P, Verkindt C, Maunier S, Prieur F. Effect of long-term physical activity practice after cardiac rehabilitation on some risk factors. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2011 Dec;34(4):357-9

SYNTHESE DES TRAVAUX EN READAPTATION CARDIAQUE

L'ensemble de ces travaux ont été réalisées dans le cadre d'une thèse CIFRE que j'ai co-encadré et qui a été réalisée au centre de rééducation de Sainte Clotilde – Saint Denis de la Réunion. Il s'agit d'études qui s'intègrent dans une stratégie d'entreprise et dans une volonté de développement, d'évaluation et d'optimisation des pratiques, afin d'améliorer l'efficacité médico-économique des programmes de réadaptation cardiaques. Les protocoles utilisés ont dû s'inscrire dans les pratiques médicales courantes du centre ce qui a parfois contraint les choix méthodologiques. Cependant nous avons pu

démontrer l'efficacité et l'innocuité d'un programme de réentraînement intermittent de haute intensité chez des patients insuffisants cardiaques. Nos résultats ont décrit un réel bénéfice physiologique, un risque maîtrisé et une composante moins monotone qui sont trois éléments indispensables pour lutter contre l'inobservance de la prescription d'exercice sur le long terme. (voir SMARTEX, étude européenne). Dans un second travail, nous avons étudié les effets d'un programme de réadaptation pluridisciplinaire chez des patients diabétique de type 2 souffrant d'AOMI et montré une amélioration significative des paramètres hémodynamiques, de l'équilibre glycémique et de la capacité physique fonctionnelle. Le mode, l'intensité et la durée des programmes de réentraînement à l'effort pour des patients AOMI ne font encore l'objet d'aucun consensus ; ces résultats obtenus en 2012 offrent des perspectives pour des études contrôlées ultérieures permettant d'une part de cibler les caractéristiques de réentraînement aérobie, d'autre part d'identifier les mécanismes sous-jacent aux améliorations hémodynamiques.

Enfin, Le suivi à long terme de patients ayant suivi un programme de réadaptation cardiaque a permis de confirmer que la poursuite d'une activité physique régulière en post-réadaptation permettait de préserver les bénéfices acquis et prévenait efficacement une détérioration de la fonction endothéliale, contribuant ainsi à réduire le risque de récurrence. Le changement durable de mode de vie des patients doit donc rester un objectif majeur de tout programme de réadaptation et ce paramètre devrait rester un indicateur incontournable pour valider définitivement un programme d'activité physique adaptée. Ces travaux ont donné lieu à 2 publications et 3 présentations en congrès. Deux autres articles concernant l'innocuité du programme de réentraînement intermittent et l'effet du programme de réadaptation chez des patients diabétiques souffrant d'AOMI pourraient être finalisés.

REFLEXIONS ET PERSPECTIVES COMPLEMENTAIRES

L'introduction dans les programmes de réadaptation cardiaque de séances de relaxation, de méditation de yoga ou encore de Tai Chi ouvre une autre piste de réflexion sur l'optimisation de ces programmes de réadaptation. La pratique du yoga a montré de bons résultats dans le traitement de l'anxiété, de la dépression et de l'hypertension⁶⁴. Les gymnastiques traditionnelles chinoises comme le Tai Chi ou le Qigong aident également dans le traitement des troubles émotionnels chez les patients coronariens⁶⁵. On peut encore citer une méta-analyse qui associe la pratique du Tai Chi à l'augmentation de la qualité de vie chez des patients insuffisants cardiaques⁶⁶.

Le point commun de ces interventions, outre leur intensité légère à modérée, est l'utilisation ou l'induction d'une respiration lente et profonde autour de 0,1Hz, dont les effets positifs sur l'état de relaxation et sur les niveaux d'anxiété sont aujourd'hui bien documentés⁶⁷. Les bénéfices de cette

respiration profonde sur la balance sympathovagal ont également été démontré depuis le début des années 2000⁶⁸.

Dans le cadre de l'optimisation du programme de réadaptation cardiaque proposé à Sainte-Clotilde, nous avons proposé d'évaluer une intervention supplémentaire, proposée à des patients insuffisants cardiaques et basée sur des séances courtes (35 minutes) d'exercices rythmés par une respiration diaphragmatique lente (5 à 6 cycles par minute), 5 fois par semaine. L'objectif était d'avoir un impact plus important d'une part sur les niveaux de stress, d'anxiété et de dépression ; d'autre part sur le syndrome restrictif et l'hypomobilité du diaphragme souvent constaté chez ces patients. Deux enseignants en APA de la structure se sont formés au programme d'exercices inspirés de la gymnastique traditionnelle chinoise et ces séances se sont aujourd'hui pérennisées dans le service. Si l'expertise clinique des cardiologues a encouragé l'inclusion systématique de cette intervention dans le programme de réadaptation et si ces séances semblent apporter un bien-être supplémentaire aux patients, l'étude interventionnelle contrôlée randomisée envisagée reste à faire pour confirmer la réelle valeur ajoutée de ces exercices.

III.2 OPTIMISATION DE PROGRAMMES DE REENTRAINEMENT DANS LE CADRE DES DEFICIENCES METABOLIQUES

Dans le cas particulier des personnes sédentaires en surpoids ou obèses présentant un syndrome métabolique, la problématique des programmes d'activité physique adaptée suit bien le schéma décrit au début de ce chapitre. La lutte contre la sédentarité est essentielle ; et l'optimisation des modalités d'exercice proposées peut avoir plusieurs objectifs comme réduire la masse grasse viscérale et le risque cardio-vasculaire, réduire l'insulinorésistance et réguler la glycémie pour prévenir le développement d'un diabète de type 2, augmenter l'oxydation des lipides à l'exercice, réduire le niveau de stress qui participe au déséquilibre métabolique et avant tout, trouver les méthodes et les outils permettant une pratique individualisée et écologique pour garantir une pratique régulière et une modification du mode de vie sur le long terme.

Les projets LipoxMax, DiabeTIC et OBELIX auxquels j'ai participé s'inscrivent dans cette problématique générale. Ma participation à ces trois projets n'a pas alimentée mon expérience d'encadrement ou de direction de recherche. Ces différents projets ont davantage été pour moi l'occasion de m'interroger sur les modalités des exercices physiques proposés dans le cadre de la prise en charge de l'obésité et des maladies métaboliques. J'ai travaillé avec les collègues qui ont porté ces projets à mieux comprendre les déterminants de l'exercice physique capable de réduire efficacement le risque cardiovasculaire et métabolique chez la personne obèse (projet LIPOXMAX) ou encore à évaluer

toujours chez les personnes obèses l'impact d'un réentraînement en force des membres inférieurs sur l'économie de la marche, l'idée étant ici de lutter à plus long terme contre les comportements sédentaires. (ETUDE OBELIX). Nous avons également travaillé à l'optimisation d'un outil permettant d'évaluer la dépense énergétique chez les patients diabétiques de type 2 et réfléchi au reconditionnement initial des patients les plus fragiles (PROJET DiabÉTIC). A la fin de cette partie, j'amorcerai la réflexion sur une autre approche possible de l'exercice de santé, complémentaire, qui s'attacherait à stimuler les systèmes de régulation physiologiques plutôt qu'à agir directement sur tel ou tel symptôme ou facteur de risque.

III.2.1 L'ETUDE LIPOXMAX

Le LipoxMax se définit comme l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation des lipides est maximale. Situé autour de 60% du VO₂max chez une population jeune active et normo-pondérée, ce pic apparaît plutôt pour une intensité d'exercice proche de 40% du VO₂max chez des sujets sédentaires et obèses.

Le PHRC réalisée en 2011 et 2012 au CHU de l'île de la Réunion a permis de comparer 3 programmes d'exercices individualisés, d'une durée de 5 mois, à raison de 2 séances par semaine. Un groupe a bénéficié d'un entraînement sur ergocycle au LipoxMax, un autre d'un entraînement isocalorique à 60% du VO₂max et un troisième a pratiqué une activité physique modérée auto-organisée vérifiée par la tenue d'un journal hebdomadaire (groupe contrôle). Pour s'assurer d'une alimentation équilibrée pendant le programme, tous les participants à l'étude ont bénéficié d'un atelier d'éducation nutritionnelle avant le début des entraînements et d'une supplémentation en fruits et légumes leur permettant de respecter la recommandation de 5 portions de fruits et légumes par jour pendant les 5 mois d'entraînement.


L'adiposité viscérale étant l'un des déterminants du syndrome métabolique et un facteur de risque majeur pour les complications cardiovasculaires et le développement du diabète de type 2, La réduction de la masse grasse semble à priori être un enjeu important de tout programme de prévention pour ce public. Dans l'étude LipoxMax, il s'agissait de comparer l'efficacité des programmes de réentraînement proposés pour réduire le pourcentage de masse grasse (MG) chez des femmes en surpoids ou obèse (IMC : 27- 40kg.m²), âgées de 20 à 40 ans, ayant un mode de vie sédentaire (< 2 heures d'AP/sem). L'évolution de la régulation glycémique (glycémie à jeun, insulinémie, insulino-résistance) et du profil lipidique ont également été mesurées.

Les résultats de l'étude n'ont confirmé la supériorité de l'entraînement au LipoxMax que pour la régulation du métabolisme des glucides avec une réduction plus importante du taux d'insuline circulante et de l'insulino-résistance déterminée par l'index HOMA. La perte de masse grasse était très significative à la fin du programme mais similaire dans les 3 groupes.

Un autre résultat retient l'attention dans cette étude. Parallèlement à la perte de masse grasse, la masse maigre a diminuée chez les deux groupes tests alors qu'elle s'est maintenue dans le groupe contrôle. L'analyse des activités auto-organisées de ce groupe révèle une plus grande variété d'exercices engageant une plus grande masse musculaire ce qui pourrait expliquer ce résultat.

Les résultats de l'étude LIPOXMAX semblent donner raison à ceux qui défendent depuis longtemps l'idée qu'à dépense énergétique égale, on obtient un effet de même amplitude sur la masse grasse. Cependant d'autres études, utilisant des exercices continus d'intensité variées mais occasionnant la même dépense énergétique viennent contredire cela. En effet, un exercice continu à haute intensité (ECHI) et des exercices intermittents à haute intensité (EIHI) se sont révélés plus efficaces que les exercices plus traditionnels et isocaloriques à intensité continue faible à modérée⁶⁹⁻⁷². Fait intéressant, une étude récente indique que l'EIHI pourrait avoir une plus grande incidence sur la composition corporelle par rapport à l'ECHI⁷³. Dans un essai randomisé contrôlé Maurie et al⁷⁴ ont comparé les effets des programmes d'entraînement intermittent à haute intensité et continus au Lipoxmax, chez des patients obèses et diabétiques de type 2, appariés selon l'âge, l'IMC et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les résultats montrent que l'exercice intermittent de haute intensité et l'exercice au Lipoxmax sont complémentaires pour la prévention du diabète de type 2 et du risque cardiovasculaire. Comme chez les patients cardiaques, l'EIHI améliore le VO₂ pic, réduit la pression artérielle systolique au repos et le cholestérol total. L'exercice au Lipoxmax améliore davantage l'oxydation des lipides, et diminue l'HbA1c. Ainsi, les deux stratégies pourraient être synergiques et combinées dans la prise en charge des sujets obèses et diabétiques.

En conclusion, il apparaît que le choix de l'intensité optimale pour un programme de réentraînement chez des adultes obèses devrait être guidé par l'objectif principal recherché (perte de MG, augmentation de la MM, contrôle de la glycémie, amélioration du VO₂-pic, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires), selon le profil des patients et/ou le stade de la prise en charge. D'autre part, la stabilité de la masse musculaire dans le groupe contrôle de l'étude LIPOXMAX interroge et rappelle l'importance d'encourager aussi les activités physiques variées, permettant de solliciter un plus grand nombre de muscles et de maintenir ainsi la masse maigre dans le cadre d'une perte de poids.

 Besnier F, Lenclume V, Gerardin P, Fianu A, Naty N, Boussaid K, Schnebelli S, Jarlet E, Hatia S, Dalleau G, Verkindt C, Brun F, Gonthier Mp, Favier F (2015) Individualized exercise training at maximal fat oxidation combined with fruit and vegetable-rich diet in overweight or obese women: The LIPOXmax-Réunion randomized controlled trial. *PLoS ONE* 93: 1359-1364.

REFLEXIONS ET PERSPECTIVES

La diminution de la masse grasse chez les personnes obèses apparaît comme l'un des déterminant de la diminution des risques pathologiques associés comme l'installation d'un syndrome métabolique et/ou le développement d'un diabète de type 2. De même, chez les personnes diabétiques, certaines études montrent qu'une perte de poids est susceptible d'inverser le processus pathologique et de restaurer la régulation du métabolisme glucidique⁷⁵. Mais si l'exercice aérobie, quelles que soient ses modalités, peut participer à la perte de poids lorsqu'il est associé à un contrôle de l'alimentation, il contribue surtout à préserver l'équilibre métabolique global et à prévenir le risque cardiovasculaire grâce entre autre à l'augmentation du VO₂max^{76,77} et à la diminution de la masse grasse viscérale ; et cela, même lorsque la perte de poids total est difficile à obtenir⁷⁸. Les bénéfices du renforcement musculaire ont été moins étudiés chez la personne obèse. Il semble pourtant que l'amélioration des capacités musculaires permettent aussi la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires et une meilleure régulation métabolique, en particulier une amélioration du contrôle glycémique chez les diabétique de type 2⁷⁹. Précédemment, des études de cohortes avaient déjà montré une forte corrélation entre la prévalence ou l'incidence du syndrome métabolique (SM) et la capacité cardiorespiratoire objectivée par la mesure du VO₂max. Et cette corrélation reste forte même après la prise en compte statistique des facteurs confondant comme l'alimentation ou le niveau d'obésité⁸⁰⁻⁸². Le même type d'association est retrouvée dans une étude longitudinale sur une cohorte de 3233 personnes entre le niveau de force musculaire (score combiné de la force des membres inférieurs et membres supérieurs) et le SM. Une augmentation de l'incidence du SM de 46% dans le quartile ayant la plus faible force musculaire par rapport au quartile ayant le niveau de force le plus élevé est mise en évidence⁸³.

Restaurer une bonne condition physique et maintenir un bon niveau d'activité physique sur le long terme apparaît donc primordial pour toute personne présentant une obésité et plus encore si cette obésité s'accompagne déjà d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2. Malheureusement, le niveau de sédentarité apparaît plus élevé chez les personnes obèses. Des études estimant le niveau d'activité physique par accélérométrie ont également montré un niveau global d'activité physique plus faible chez les personnes obèses que chez les personnes normo-pondérées malgré une dépense énergétique plus forte^{84,85}. Sans surprise les rares études évaluant le niveau d'activité physique chez

les patients diabétiques de type 2 montrent que la majorité des patients ne s'engage pas dans un mode de vie suffisamment actif⁸⁶.

Une autre approche de l'optimisation des programmes d'APA pour ces patients au profil fortement sédentaire pourrait donc être de cibler les capacités fonctionnelles leur permettant de briser le cercle vicieux reliant prise de poids, déconditionnement et sédentarité avant de cibler la perte de masse grasse. C'est ce que proposait l'étude Obélix, PHRC imaginé et porté par Nicolas Peyrot peu de temps après son arrivée au laboratoire IRISSE et pour lequel il a su motiver et obtenir la participation de toute l'équipe de l'axe « santé » du laboratoire.

III.2.2 L'ETUDE OBELIX

PROBLEMATIQUE

La marche est sans aucun doute l'activité la plus naturelle et la plus facile à mettre en œuvre lorsque l'on veut lutter contre la sédentarité et augmenter le niveau d'activité physique quotidien. Pour la plupart des personnes normo-pondérées en bonne santé, la marche à vitesse préférentielle représente une activité d'intensité modérée de l'ordre de 36% du VO₂max. Mais chez la personne obèse, l'intensité relative de la marche à une vitesse inférieure peut approcher les 60% du VO₂max⁸⁷. L'intensité ressentie peut alors être comparable à celle d'un footing chez une personne normo-pondérée. On peut supposer que cela contribue à un faible niveau de motivation et d'adhésion pour cette activité chez la personne obèse. De plus, comme toute activité physique intense, une séance de marche quotidienne, même courte, peut déclencher un phénomène de transfert d'activité chez la personne obèse, augmentant les comportements sédentaires le reste de la journée⁸⁸. Cela aboutit paradoxalement à une incapacité à augmenter la dépense énergétique quotidienne grâce à une marche de 30 minutes, malgré un coût énergétique de la marche plus important. Ce frein étant identifié, il paraissait important de trouver le meilleur angle d'attaque pour le lever. Le défi était donc de proposer un réentraînement efficace pour réduire le coût énergétique de la marche chez les personnes obèses. Les études antérieures ont permis de relier l'augmentation du coût énergétique de la marche chez la personne obèse à un pattern de marche modifié comprenant de plus grandes contractions musculaires isométriques destinées à stabiliser le centre de masse lors des mouvements médio-latéraux⁸⁹⁻⁹¹. Par ailleurs, la vitesse de marche préférentielle plus faible observée chez ces patients peut s'expliquer par un déficit de force musculaire des membres inférieurs relatif au poids de corps⁹².

L'entraînement en force des membres inférieurs chez la personne obèse a démontré de nombreux bénéfices dont celui d'induire une diminution du coût énergétique de la marche^{93,94} et une augmentation de la capacité maximale aérobie^{94,95} contribuant ainsi à réduire l'intensité relative de l'exercice. Hunter et al⁹⁴ indiquent également que l'amélioration de l'économie de marche, après un entraînement en force, est positivement corrélée au niveau de pratique des activités physiques journalières. Cependant, même si l'entraînement en force permet de réduire un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, il ne semble pas suffisant pour entraîner une diminution significative de la masse corporelle ni de la pression artérielle systolique, contrairement aux entraînements aérobies continus ou intermittents⁹⁵.

L'objectif du PHRC Obelix était donc de proposer une méthode de réentraînement innovante, combinant sur ergocycle un entraînement en force et en endurance et de le comparer à un entraînement en endurance à intensité modérée (50% du VO₂max). L'évaluation portait sur l'énergétique et la biomécanique de la marche, sur les facteurs de risque cardiovasculaires, le statut antioxydant et inflammatoire et sur la composition corporelle.

METHODE

Soixante adultes obèses (18-40 ans ; IMC : 30 à 40 kg.m²), non diabétiques ont été randomisés au sein des deux groupes « force-endurance » ou « endurance ». 43 ont terminé les 5 mois d'entraînement prévus et 36 (dont seulement 7 hommes) ont été revus à 9 mois. Les entraînements, isocaloriques, ont été réalisés sur cycloergomètre 3 fois par semaine. Pendant toute la durée du programme, les sujets ont suivi un régime sans restriction calorique imposée, basé sur une supplémentation de 5 fruits et légumes par jour et des conseils alimentaires.

Lors de l'entraînement combiné en force et en endurance, l'intensité de l'exercice varie par intermittence en alternant des périodes courtes de pédalage à intensité élevée pour le développement de la force et des périodes plus longues de pédalage à intensité plus faible pour le développement de l'endurance. Cet entraînement combiné en force et en endurance sur cycloergomètre consistait ainsi à réaliser, à l'intérieur d'une séance d'endurance à 50 % de Vo₂max, 10 séries de 10 cycles de pédalage en force à une cadence de 30-40 rpm à 70 % du couple maximal. L'entraînement en endurance seul consistait en un exercice continu à 50% de Vo₂max.

Les sujets ont été revus 4 mois après la fin des entraînements pour vérifier la permanence des acquis en terme de condition physique et d'économie de la marche, ainsi que l'impact à moyen terme sur la perte de poids.

PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats indiquent que seul le groupe Force-endurance a eu une diminution du coût énergétique net de la marche après le programme d'intervention et que celui-ci est resté significativement plus bas encore 4 mois après la fin du programme. Cette diminution du coût énergétique, similaire à celle décrite précédemment dans la littérature⁹⁴ est concomitante à une augmentation de la force musculaire des membres inférieurs. Pour le groupe « endurance », le coût énergétique de la marche a diminué 4 mois après la fin de l'intervention, là encore, associé à une augmentation de la force musculaire. Ce résultat positif « différé » pourrait être lié à une pratique d'activités physiques libres plus importante après le programme. A la fin du programme d'entraînement, les deux groupes ont significativement augmentés leur PMA et leur VO^2_{max} ; mais 4 mois après, la PMA avait significativement diminuée dans le groupe Endurance alors qu'elle s'est maintenue dans le groupe Force-endurance.

L'amélioration de l'économie de marche et l'augmentation de la capacité aérobie ont contribué à diminuer l'intensité relative de la marche, exprimée en % du VO^2_{max} dans les deux groupes. Quatre mois après la fin du programme d'entraînement la diminution du taux de masse grasse était cependant plus importante dans le groupe Force, suggérant que cet entraînement a permis d'induire un niveau d'activité physique et une dépense énergétique plus importants et donc un meilleur contrôle du poids à moyen terme. Cette hypothèse est soutenue par une augmentation de la vitesse préférentielle de marche de 8,6 % (5,5 % - 11,7 %) ; $p > 0,01$) uniquement dans le groupe Force-endurance.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le PHRC Obélix a permis de démontrer la supériorité d'un réentraînement en force combiné à un entraînement en endurance dans un programme d'APA chez des personnes obèses afin de favoriser à plus long terme une augmentation de l'activité physique. La méthode innovante proposée a permis d'obtenir lors d'un seul et même exercice l'augmentation de la force et l'augmentation de la capacité aérobie, réduisant ainsi le coût énergétique et l'intensité relative de la marche. L'analyse des données biologiques (Tension artérielle, Glycémie à jeun, HbA1C , profil lipidique) ne faisait pas apparaître de syndrome métabolique chez la plupart des sujets inclus dans l'étude. L'analyse de l'ensemble des paramètres biologiques reste cependant à finaliser ; les effets du réentraînement physique mais également la supplémentation en fruit et légumes au cours de l'étude devront être pris en compte pour interpréter l'évolution de l'équilibre métabolique, des variables hémodynamiques ou encore du statut anti-oxydant. Enfin, considérant le taux d'abandon important (30% à la fin du programme

d'entraînement), il faut là encore s'interroger sur la faisabilité et sur les conditions et l'environnement dans lequel ce type de réentraînement pourrait être proposé à l'avenir.

▣ Peyrot N, Dalleau G, Caderby T, **Verkindt C**, Gonthier M-P, Besnier F, Favier F & Schneebeli S. (**en préparation**) Effect of a combined resistance and endurance training on the energetic cost of walking in obese patients.

▣ Peyrot N, Dalleau G, Caderby T, **Verkindt C**, Gonthier M-P, Besnier F, Favier F & Schneebeli S. (**en préparation**). Validation of a combined endurance and resistance training method on cycle ergometer in obese patients

REFLEXIONS COMPLEMENTAIRES

Les causes de l'obésité ne se réduisent pas à un manque d'activité physique et à une alimentation inappropriée en qualité et/ou en quantité, même si ces facteurs sont déterminants. A l'origine d'une prise de poids, on retrouve souvent une période de stress aigu et/ou l'installation d'un état de stress chronique. Du point de vue clinique et épidémiologique, on retrouve en effet dans la littérature plusieurs exemple de sous-populations soumise à un stress chronique qui présentent une prise de poids plus importante que des groupes contrôle⁹⁶. Du point de vue psychophysiologique, un stress provoque une réponse adaptative de l'organisme pour maintenir ou restaurer un équilibre interne. Cette réponse implique en général une mobilisation de tous les grands systèmes de régulation homéostatique avec une augmentation de l'activité sympathique, une diminution de l'activité parasympathique, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticotrope induisant une augmentation de la production de cortisol et parfois une sur-activation du système immunitaire. En état de stress chronique l'ensemble de ces réactions peuvent se révéler inadaptées et induire à terme une dérégulation métabolique et de nombreux symptômes associés habituellement à l'obésité (hypertension artérielle, processus inflammatoires, insulino-résistance, désensibilisation B-agrénergique...) ^{97,98}. L'hyper-insulinémie, la production d'adipokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux installent ensuite des boucles de rétroaction positive qui entretiennent l'insulino-résistance et l'état inflammatoire à l'origine de nombreuses complications.

Si l'alimentation et l'activité physique restent à ce jour les meilleurs leviers pour inverser la tendance pour pratiquement tous les marqueurs de risque pathologique, c'est en partie grâce à l'action sur la balance énergétique qui permet de réduire la masse grasse, et également grâce aux effets directs sur la biologie du tissu adipeux ou celle du tissu musculaire; l'augmentation de l'expression des transporteurs de glucose par une voie de signalisation indépendante qui peut compenser une éventuelle insulino-résistance en est un exemple. Mais au-delà de ces effets directs, l'activité physique contribue probablement à normaliser l'action de nos systèmes de régulation homéostasique et/ou à réduire l'état de stress chronique lorsqu'il est toujours présent. Dans le cadre de l'optimisation des

programmes d'activité physique adaptée pour des personnes atteintes d'obésité et de déficiences métaboliques chroniques, il semblerait pertinent d'évaluer l'impact de ces programmes sur le niveau de stress et sur le fonctionnement des systèmes de régulation comme le Système nerveux autonome ou le système hormonal. Cela offrirait l'avantage d'une approche plus intégrée de l'impact d'une intervention en APA qui agit nécessairement à différents niveaux de notre équilibre psychophysiologique par le biais de la stimulation de nombreux mécanismes d'adaptation. La réflexion pourrait se poursuivre sur le type d'interventions à associer à un réentraînement aérobie et/ou musculaire pour majorer les effets positifs sur l'équilibre sympathovagal, considérant que cet équilibre pourrait être une condition pour stabiliser dans le temps les améliorations des marqueurs de risque pathologiques⁹⁹.

III.2.3 PROJET DIABETIC : RECONDITIONNEMENT INITIAL ET ESTIMATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE CHEZ LA PERSONNE DIABETIQUE DE TYPE 2

CONTEXTE

Le projet DiabeTIC visait le développement d'outils connectés à un smartphone et de solutions logicielles pour les personnes atteintes d'un diabète de type 2, afin de leur permettre une appropriation de connaissances pour un meilleur contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque, en lien avec des professionnels de santé.

Ce projet impliquait une entreprise privée, le CHU de la Réunion et deux laboratoires de l'Université de la Réunion ; il était financé par le « Programme d'Investissement d'Avenir » et était porté pour le laboratoire DIMPS par Georges Dalleau.

Dans le cadre du projet DiabeTIC, deux tâches concernaient notre laboratoire

- 1- Apporter un outil calibré et validé pour évaluer chez des personnes diabétiques la dépense énergétique spécifique de plusieurs activités physiques.
- 2- Proposer un programme de reconditionnement initial permettant une reprise d'activité physique en tenant compte des complications cardiovasculaires et des limitations fonctionnelles des patients.

J'étais en charge plus particulièrement de cette deuxième tâche. Le travail initié à l'époque est repris ci-dessous ; il a participé à la réflexion générale qui a par la suite réorientée mon approche de l'exercice de santé. Malheureusement, cette partie du projet DiabeTic n'a pas pu aboutir à l'époque, les essais

cliniques prévus avec le CHU n'ayant finalement pas pu être engagés, fautes d'avancées suffisantes sur le développement du dispositif. L'équipe s'est alors recentrée sur le premier objectif concernant l'évaluation de la dépense énergétique chez les patients diabétiques. Ces travaux ont donné lieu à une thèse co-dirigée par Georges Dalleau et Nicolas Peyrot et à plusieurs publications citées à la fin de ce chapitre. J'ai fait le choix de ne pas développer ici le contenu de ces travaux qui sont un peu en marge de la thématique principale de ce manuscrit d'HDR.

L'ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 ET CHOIX D'UN PROGRAMME DE RECONDITIONNEMENT INITIAL

Aujourd'hui, les effets bénéfiques de l'activité physique régulière pour prévenir l'apparition du diabète ou de ses complications ne sont plus à démontrer. Dans l'état des connaissances actuelles, tout programme de prévention primaire, toute éducation thérapeutique, se doit d'intégrer des conseils pour augmenter l'activité physique quotidienne et/ou un programme d'activité physique adaptée et individualisée de nature à augmenter l'adhésion des patients à ce changement dans leurs habitudes de vie. Les recherches menées dans ce domaine ont conduit aux dernières recommandations internationales concernant l'utilisation de l'exercice physique comme moyen thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2. Ces recommandations s'accordent sur un volume hebdomadaire minimum de 150 minutes, à des intensités modérées à intenses, en associant des exercices d'endurance et de renforcement musculaires^{79,100,101}. Chez les personnes diabétiques, l'exercice physique régulier permet une meilleure régulation de la glycémie en favorisant l'utilisation du glucose au cours de l'exercice et en diminuant l'insulino-résistance^{102,103}. Ce contrôle de la glycémie est un objectif majeur car l'ensemble des effets secondaires pathologiques en découlent. Il est objectivé par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), paramètre reflétant le mieux la glycémie moyenne sur 3 ou 4 mois. Associé à une diminution du taux d'HbA1c, l'optimisation du bilan lipidique et de la tension artérielle permet de réduire au mieux les complications du diabète. En effet, le risque de morbidité et de mortalité pour les diabétiques de type 2 se situe davantage dans les complications cardiovasculaires de la maladie. Les macro et micro-angiopathies en particulier peuvent être à la source de nombreuses dégradations rénales, rétinienne ainsi que de dégénérescences nerveuses périphériques. La réduction du débit sanguin et la diminution de la réactivité micro-vasculaire qu'elles entraînent à l'exercice peuvent par ailleurs constituer un frein à l'efficacité d'un programme d'exercice régulier¹⁰⁴. La question du type d'exercice et de son intensité se pose donc à la fois pour une efficacité optimale sur le contrôle glycémique au quotidien, mais également pour une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires associés. Enfin, la question de l'observance à long terme d'une activité physique

quotidienne comme élément du traitement peut également avoir un impact sur le choix de l'activité et la régulation de la charge de travail acceptable par le patient.

Types d'exercice et régulation glycémique

L'exercice aérobie provoque une baisse du taux de glucose sanguin par activation des voies de transport du glucose dans les cellules musculaires. Cet effet perdure après l'exercice pour restaurer les stocks de glycogène¹⁰². Néanmoins chez le diabétique de type 2, en l'absence d'utilisation d'une insuline exogène, les taux d'insuline plasmatique chute également au cours de ce type d'exercice et la production de glucose endogène est alors favorisée. Les effets d'un exercice aérobie vont varier en fonction de la durée, de l'intensité et de la prise alimentaire post-exercice. Une seule séance d'exercice aérobie semble néanmoins pouvoir augmenter l'action de l'insuline pendant plus de 24H à 72H¹⁰⁵. Un programme d'entraînement aérobie permettra également d'obtenir une diminution d'HbA1C, du risque cardiovasculaires associé à la maladie et une amélioration des défenses contre le stress oxydatif chez des patients diabétiques et obèses¹⁰⁶. Plusieurs revues systématiques et méta-analyses récentes confirment l'effet cliniquement significatif d'une activité physique modérée à soutenue sur l'HbA1C¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Il semble exister par ailleurs un effet dose-réponse important entre l'intensité de l'exercice et l'amélioration du taux d'HbA1c^{110,111}.

Le choix de l'intensité de l'exercice aérobie doit cependant être considérée du point de vue des bénéfices et des risques encourus, mais également du point de vue de l'adhésion du patient à la pratique régulière. Un exercice de type continu à une intensité élevée (égale ou supérieure à 75% du VO2max) peut se révéler difficile à soutenir pour des patients fragiles sédentaires et aboutir à une diminution de l'adhésion au programme prescrit, contrairement à l'augmentation de la fréquence des exercices d'intensité modérée¹¹². Récemment, quelques études ont également démontré l'intérêt de programmes d'exercices intermittents de haute intensité pour réduire le taux d'HbA1C^{113,114} sans toutefois démontrer sa supériorité sur l'exercice continu. En 2012, Balducci et collaborateurs remettaient en cause la supériorité d'une intensité élevée d'exercice chez les patients diabétiques. Revenant sur l'idée que le volume total d'activité physique pourrait être le paramètre le plus déterminant, ils ont analysés les données de l'IDES (Italian Diabetes and Exercise Study). Cette analyse leur permet de conclure que chez des patients diabétiques sédentaires, ayant une faible capacité physique, l'augmentation de l'intensité de l'exercice ne permet pas d'apporter un bénéfice supplémentaire sur la diminution de l'HbA1C ni sur le risque cardiovasculaire¹¹⁵.

Le renforcement musculaire permet également de diminuer le taux d'hémoglobine glyquée et d'augmenter la sensibilité à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2. Les effets aigus de l'exercice contre résistance sont moins bien connus. Il semble toutefois que chez le sujet sain, une séance d'exercice de type anaérobie peut entraîner une glycémie à jeun plus faible dans les 24H qui

suivent l'exercice, et ce avec un effet dose-réponse portant sur la quantité totale d'exercice pratiqués et sur l'intensité ¹¹⁶. Sur le long terme, l'augmentation de la masse musculaire participe à la régulation glycémique en augmentant le captage du glucose. Les recommandations actuelles de l'ACSM (American College of Sports Medicine) pour l'exercice contre résistance chez le diabétique sont de 2 fois par semaine avec un minimum de 8 à 10 exercices impliquant les principaux groupes musculaires et 10 à 15 répétitions à une intensité amenant au seuil de fatigue. Ces recommandations se basent essentiellement sur deux études démontrant que des exercices en résistance de fortes intensités peuvent améliorer significativement le taux d'HbA1c ^{117,118}. Mais d'autres études ont montré une amélioration similaire avec des charges de travail modérées, associées à un entraînement aérobie lui aussi d'intensité modérée ¹¹⁹.

Comme souvent lorsqu'on s'intéresse aux impacts de l'activité physique sur la santé, un entraînement combinant exercices aérobie et contre résistance semble plus efficace que l'un ou l'autre type d'exercice utilisé seul ^{108,120-122}. La durée hebdomadaire est aussi à prendre en compte ; une méta-analyse a en effet montré de meilleurs résultats sur le contrôle glycémique lorsque les patients pratiquent plus de 150 minutes par semaine ¹²³.

Les freins à l'exercice chez les patients diabétiques de type 2

Outre le déconditionnement physique en cas de sédentarité excessive, les freins à l'exercice chez les patients diabétiques sont souvent liés à la présence de douleurs. Ces douleurs peuvent être d'origine vasculaire en cas d'artérite ou d'AOMI. Elle peuvent aussi venir des complications ostéo-articulaires du diabète. Ces dernières, bien que moins connues, ne sont pas rares. Elles semblent d'ailleurs en partie corrélées à l'augmentation du risque de micro-angiopathies. Ces troubles se traduisent par une hypo-mobilité articulaire s'accompagnant parfois de douleurs au niveau de différentes articulations, mais plus fréquemment au niveau des chevilles, des épaules et des mains ¹²⁴. Ils participent à la limitation de l'exercice physique chez le patient diabétique et contribuent donc à l'aggravation de la maladie¹²⁵ Enfin, les neuropathies périphériques peuvent induire un déficit d'équilibre et augmenter le risque de chute. Si les complications du diabète imposent un encadrement et des précautions particulières lors de l'activité physique, aucune ne constitue une contre-indication majeure à l'exercice ¹²⁶.

La réflexion autour des programmes d'activités physiques proposés aux patients diabétiques doit nécessairement intégrer ces limitations fonctionnelles pour ne pas laisser sur le côté les patients les plus fragiles qui seront aussi ceux pour lesquels les risques de complications liées au diabète seront les plus importants. Dans le cadre du projet DiabeTIC, obtenir l'adhésion à long terme des patients à une activité physique régulière était un objectif prioritaire. En effet, comme pour les patients obèses, les

patients diabétiques restent souvent trop sédentaires malgré les conseils des médecins. Comme pour les patients obèses, la pénibilité de l'exercice physique est l'une des explications à envisager.

Objectifs du programme de reconditionnement initial proposé

Dans ce contexte, nous avons choisi de proposer un programme de reconditionnement initial qui permettait avant tout de lever les freins liés aux limitations fonctionnelles chez les patients les plus déconditionnés et fragilisés par la maladie. L'augmentation de la dépense énergétique totale pour optimiser les effets métaboliques pouvant venir dans un deuxième temps.

Ce programme comprenait donc des exercices de mobilisation articulaire douce, d'étirement des chaînes musculo-faciales et un travail postural et de renforcement musculaire au poids de corps. Une capture 3D des mouvements a été réalisée pour être implémentée dans l'application développée par l'entreprise Runware.

Par ailleurs, il était prévu d'appliquer à ces exercices les fondamentaux de la gymnastique traditionnelle chinoise (respiration lente et profonde guidant la vitesse d'exécution du mouvement) afin de travailler également sur la perception du corps et le relâchement psychophysique. L'hypothèse sous-jacente était que l'utilisation de la respiration profonde, diaphragmatique, pouvait participer à une réduction du niveau de stress et d'anxiété ce qui peut également jouer indirectement sur l'équilibre métabolique. La synchronisation du rythme d'exécution du mouvement sur cette respiration profonde est l'un des fondamentaux de cette pratique traditionnelle et il semblait important d'utiliser au mieux cette caractéristique pour obtenir tous les bénéfices santé des exercices. La méthode d'apprentissage de ces exercices et de la respiration profonde par écran interposé constituait l'un des défis à relever dans le cadre du dispositif DiabeTic. Nous avons envisagé l'organisation de 2 ou 3 séances initiales en présence d'un enseignant APA, dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique ou encore un enseignement filmé en ligne sur une plate-forme Web dédiée. L'intégration à l'application d'un bio-feedback sur le rythme respiratoire et/ou le mouvement constituait une solution complémentaire à plus long terme.

La réflexion menée sur les exercices de reconditionnement initial, sur l'intérêt d'une respiration lente et diaphragmatique couplée au mouvement lors de cette première phase, et sur le défi technologique à relever pour introduire un bio-feedback dans l'apprentissage de cette synchronisation mouvement-respiration, a contribué au développement des hypothèses et projets de recherche ultérieurs.


REFLEXIONS ET PERSPECTIVES


Aujourd'hui ce programme de reconditionnement initial reste un projet d'étude interventionnelle pour une population de patients diabétiques de type 2 non insulino-dépendants et sédentaires.


Compte tenu du travail engagé depuis sur l'entraînement à la cohérence cardiaque et l'équilibre du système nerveux autonome d'une part et sur l'outil Biosynchro d'autre part, (cf chapitres IV et V), les hypothèses de cette étude interventionnelle pourraient être précisées autour de la régulation du SNA comme objectif principal de ce programme de reconditionnement initial ; les modalités d'exercice pourraient être mieux contrôlées grâce à l'utilisation du biofeedback et l'évaluation de l'équilibre autonome introduit comme critère principal de l'étude.


EVALUATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES

Comme évoqué plus haut, ces travaux ne seront pas détaillés dans le cadre de ce manuscrit.

 Caron N, Peyrot N, Caderby T, **Verkindt C**, Dalleau G (2016) Energy expenditure in people with diabetes mellitus: A review. *Frontiers in nutrition*, doi: 10.3389/fnut.2016.00056

 Caron N, Caderby T, Peyrot N, **Verkindt C**, Dalleau G (2018). Validation of a method for estimating energy expenditure during walking in middle-aged adults. *European journal of applied physiology* 118 (2): 381-388

 Caron N, Peyrot N, Caderby T, **Verkindt C**, Dalleau G (2018) Effect of type 2 diabetes on energy cost and preferred speed of walking. *European European journal of applied physiology* 118 (11): 2331-2338

 Caron N, Peyrot N, Caderby T, **Verkindt C**, Dalleau G (2019) Accelerometry-based method for assessing energy expenditure in patients with diabetes during walking. *Journal of human nutrition and dietetics* 32 (4) : 531-534, doi.org/10.1111/jhn.12642

III.3 LE PROJET TECAP

CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurologique progressive qui touche environ 2000 personnes en France (1/50 000). L'âge de début est habituellement précoce entre 8 et 15 ans. Mais plusieurs phénotypes cliniques ont été décrits dont le phénotype LOFA (*Late Onset Freidreich Ataxia*) qui, comme son nom l'indique, correspond à un début de la symptomatologie plus tardif. A la Réunion, cette forme tardive est fortement représentée à cause d'un effet fondateur lié à l'histoire du peuplement de l'île au XVIIIème siècle. Les premiers symptômes se déclarent généralement entre 25 et 40 ans et l'évolution amène à une perte progressive d'autonomie avec perte de la marche en 10 à 20 ans selon les patients. Cette population d'ataxiques est donc particulièrement intéressante pour une étude portant sur la capacité physique car beaucoup de patients atteints de la maladie sont encore valides à l'âge adulte.

La mutation plus ou moins étendue du gène de la Frataxine entraîne un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire aboutissant à la mort cellulaire. Le système nerveux central et les voies proprioceptives ascendantes sont rapidement touchées entraînant en premier lieu des troubles de l'équilibre, aggravés à la fermeture des yeux. Ce syndrome ataxique est souvent associé à un syndrome cérébelleux qui ajoute au tableau une dégradation de la coordination motrice. Enfin une faiblesse musculaire, en particulier des membres inférieurs viendra encore accentuer la sédentarité induite par les troubles de l'équilibre, amenant rapidement à la perte de la marche.

Les patients atteints d'une ataxie de Friedreich tardive pourraient bénéficier d'un programme de réentraînement adapté permettant de lutter contre le déconditionnement physique et ainsi prolonger leur autonomie. Comme tous les patients souffrant d'une déficience motrice ou neurologique, les effets néfastes de la sédentarité viennent en effet s'ajouter à l'évolution du handicap et accélère la fonte musculaire et le déconditionnement des systèmes physiologiques.

La problématique du réentraînement en cas d'ataxie de Friedreich est néanmoins spécifique. Ces patients présentent un ralentissement de la resynthèse d'ATP au niveau mitochondrial (Lodi et al, 1999 ; Vorgerd et al, 2000). La myopathie n'est que minime, mais l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire, parfois d'une cardiomyopathie spécifique et/ou d'une scoliose questionnent la possibilité d'un réentraînement. La question de leur tolérance à l'exercice se pose donc de manière cruciale.

Les études ayant exploré la condition physique des ataxiques de Friedreich sont très rares et aucune donnée précise n'existe dans la littérature sur d'une part leur niveau de tolérance à l'exercice et d'autre part sur l'évolution de la fonction musculaire. Actuellement il n'existe aucune recommandation, ni aucun protocole de référence adapté pour évaluer la condition physique de ces patients.

L'objectif principal de l'étude TECAP-AF a donc été l'évaluation de la tolérance à l'exercice (VO_2^{pic}) de patients atteints d'une ataxie de Friedreich tardive, pour lesquels la marche est encore au moins partiellement préservée. Une évaluation clinique par l'échelle FARS (*Friedreich Ataxia Rating Scale*) ainsi que l'évaluation d'autres paramètres physiologiques (PMA, anémie, dosage des lactates et des enzymes musculaires CPK lors de l'épreuve d'effort), et biomécaniques (force musculaire, stabilité posturale) ont également été réalisés.

PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION

Quatorze patients ont été inclus (âge : 49 ± 17 ans, taille : 169 ± 12 cm, poids : 67 ± 7 kg). Le score moyen de FARS était de $25,6 \pm 11,9$. Le consommation maximale d'oxygène mesurée sur ergocycle était de $25,4 \pm 6,0$ mlO₂/min/kg pour une puissance maximale atteinte de $100,7 \pm 33,8$ W. L'analyse du taux de lactate, du % de la FCmax théorique et du quotient respiratoire en fin d'épreuve indique que pour tous les patients, le VO₂max a été atteint. L'étendue de la tranche d'âge de notre échantillon

nous a incité à regarder plus précisément pour chaque patient le % de VO₂max théorique calculé grâce à l'équation dérivée du registre FRIENDS (Myers et al, 2017). Ce pourcentage est en moyenne de 82,03 ± 18,64 %. De plus, l'ammoniémie est passée de 25 ± 10 mmol/L avant l'épreuve d'effort à 52 ± 23 mmol/L après et les CPK de 152 ± 81 à 170 ± 88 mmol/L. Les capacités maximales aérobies restent donc satisfaisantes chez ces patients, sans augmentation pathologique des marqueurs métaboliques musculaires. Le VO₂max est comparable à un français moyen très sédentaire et reste supérieur au seuil définissant le handicap (18 ml/min/kg).


En ce qui concerne la force isométrique des membres inférieurs (379 ± 108N) et la force de préhension maximale (33 ± 13 kg), les moyennes sont relativement faibles avec une grande dispersion des valeurs individuelles due en partie à l'étendue de la tranche d'âge dans notre échantillon. Au final, l'évaluation des variables relatives aux capacités physiques orienterait les besoins de rééducation vers les fonctions d'équilibre postural et le reconditionnement à l'effort.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude a permis de caractériser les capacités physiques et la tolérance à l'effort des patients atteints d'Ataxie de Friedreich tardive. Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, ces patients préservent une tolérance à l'exercice acceptable permettant d'envisager des programmes d'activités physiques adaptés pour retarder la perte d'autonomie et préserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Ces patients bénéficient en général d'une prise en charge en kinésithérapie, mais celle-ci est très variable en fréquence (une à trois fois par semaine) et en type d'exercice en l'absence de toute étude et toute recommandations spécifiques. Les suites de cette étude devraient en toute logique explorer les modalités d'exercice permettant de préserver les capacités physiques nécessaire à l'autonomie, mais aussi sans doute de lutter contre le syndrome respiratoire restrictif.

Ces perspectives s'inscrivent dans des études interventionnelles et malheureusement, le faible nombre de patients dans ces maladies rares ne favorisent pas toujours l'obtention des moyens nécessaires.

Le projet TECAP-AF a été le premier projet de recherche réalisé avec le CHU de la Réunion et impliquant la participation de plusieurs membres de l'équipe, que j'ai initié et coordonné. Les résultats concernant le critère principal ont fait l'objet d'une présentation en congrès et la publication d'un abstract.

 Descoins M, Verkindt C, Lemarchand B, Dalleau G, Peyrot N, Mignard C, Choumert A (2017) Tolérance à l'exercice et capacité physique des patients atteints d'une ataxie de Friedreich tardive. *Revue Neurologique*, 173 S176-S177

**IV UNE NOUVELLE APPROCHE DE
L'EXERCICE POUR LA SANTE :
REGULATION
PSYCHOPHYSIOLOGIQUE ET SNA**

Cet avant-dernier chapitre ouvre la réflexion sur une nouvelle approche de l'optimisation des interventions en APA en prévention primaire, secondaire ou tertiaire. Cette approche a orienté mes travaux les plus récents et donne aussi un cadre aux perspectives de recherche des prochaines années. Les travaux présentés dans ce chapitre sont encore en cours de réalisation.

IV.1 EQUILIBRE DU SNA ET MALADIES CHRONIQUES

Lors des travaux précédents, l'une des interrogations récurrentes qui s'est posée, en marge des protocoles mis en place, portait sur la part du stress chronique dans la genèse et/ou de l'aggravation d'une maladie chronique. Les mécanismes faisant le pont entre les deux nous ramène aux fondamentaux de la physiologie intégrative sur le maintien de l'homéostasie et sur l'intervention des grands systèmes de régulations assurant l'équilibre du milieu intérieur face aux contraintes externes ou internes. L'action du système nerveux autonome (SNA) est centrale dans ces régulations. Elle repose sur les modulations inter-dépendantes des tonus sympathique et parasympathique et touche toutes les fonctions physiologiques. De fait, un dysfonctionnement autonome est retrouvé dans un grand nombre de maladies chroniques et/ou associé à de nombreux symptômes^{127,128}. L'impact de la maladie ou de ses traitements est souvent mis en cause pour expliquer ce dysfonctionnement¹²⁹. Mais d'autres études font état d'un dysfonctionnement précoce du SNA qui pourrait être prédictif du développement d'une pathologie ou d'une augmentation du risque de mortalité, ce qui soutient l'hypothèse que ce déséquilibre initial est déterminant dans la dérégulation de nombreux mécanismes homéostatiques et l'installation de pathologies chroniques comprenant les maladies cardiovasculaires, le cancer ou les déficiences métaboliques^{99,128,130,131}. D'une manière plus globale, un état de stress chronique, qu'il soit d'origine psychologique ou physiologique, entraîne un état de vigilance et une sur-activation sympathique chronique qui a des conséquences comportementales et somatiques importantes. Une liste non exhaustive de ces troubles comprend les comportements alimentaires inadaptés, l'hypersécrétion des hormones du stress (cortisol, noradrénaline), l'hypertension, des troubles du sommeil, une production accrue de cytokines inflammatoires et un dysfonctionnement du système immunitaire. Tous ces effets peuvent participer à l'installation ou l'aggravation de multiples symptômes aigus ou chroniques¹³². L'un des mécanismes mis en jeu est l'augmentation de l'inflammation systémique en cas de sur-activation de la branche sympathique, alors qu'une activité accrue de la branche parasympathique réduit les phénomènes inflammatoires¹³³. L'inflammation de bas grade et l'activation du système immunitaire jouent un rôle important dans l'installation du syndrome métabolique et du diabète de type 2 chez les personnes obèses¹³⁴. De hauts niveaux d'inflammations, associés à des taux de noradrénaline élevé s'accompagnent d'une activité autonome réduite comme le témoigne l'étude de Fagundes et al en 2011¹³⁵. Ces taux élevés de

noradrénaline sont retrouvés chez des patients cancéreux. Une activité parasympathique plus élevée aurait un effet inhibiteur sur l'inflammation dans le micro-environnement tumoral ce qui expliquerait l'effet protecteur d'une activité vagale élevée chez ces patients¹³⁶. En 2018, Coumbe et Groarke, montrent que les patients traités en oncologie ont plusieurs facteurs de risque prédisposant à une dysfonction autonome. Ces patients sont également exposés à un risque de morbidité et de mortalité plus élevés toutes causes confondues. Les auteurs concluent que la contribution du dysfonctionnement du SNA sur la morbidité et la mortalité globales chez les survivants du cancer a été largement négligée à ce jour. Et que d'autres études sont nécessaires non seulement pour mieux comprendre la lésion autonome spécifique au traitement du cancer, mais aussi pour évaluer le rôle de diverses interventions non pharmacologiques, dont l'activité physique, susceptible de lutter contre le déséquilibre sympatho-vagal¹³⁷. Rechercher les interventions les plus efficaces pour restaurer l'équilibre autonome et les capacités d'adaptation de l'organisme semble donc une bonne stratégie pour lutter contre une maladie chronique ou ses complications ou encore restaurer un équilibre durable en phase de rémission d'un cancer.

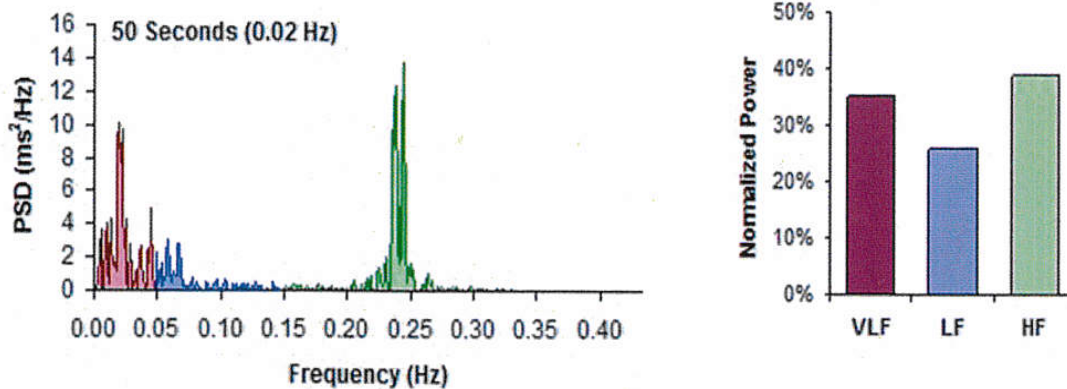
IV.2 VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET CAS PARTICULIER DE LA COHERENCE CARDIAQUE

Le fonctionnement du SNA est très souvent évalué par la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) au repos, méthode non invasive ouvrant une fenêtre sur l'équilibre de la balance ortho-parasympathique. La VFC est caractérisée par la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements cardiaque (intervalle RR). Cette variabilité est majoritairement médiée par deux principaux mécanismes physiologiques ; le baroréflexe artériel (BR) qui dépend de la modulation à court terme des tonus sympathique et parasympathique et l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) qui est presque exclusivement médiée par la modulation à très court terme du système parasympathique. Une modulation plus lente, liée à des facteurs biologiques (influences hormonales ou inflammation), psychologiques (émotions, activité cognitive) ou comportementaux (exercice physique, consommation d'alcool ou de tabac) participe également à la VFC. Enfin, la modulation autonome sur le système cardiaque est sous l'influence d'un réseau autonome central impliquant des structures sous-corticales et corticales, dont les structures du système limbique^{138,139}. Ce réseau constitue sans doute le support de la relation réciproque entre états émotionnels ou cognitifs et la VFC.

La variabilité de la fréquence cardiaque peut être évaluée dans le domaine temporel ou le domaine fréquentiel à partir de l'analyse de l'intervalle RR extrait d'un ECG ou d'un enregistrement de l'onde de pouls. Les paramètres les plus utilisés dans le domaine temporel sont le SDNN (déviations standard

des intervalles RR) qui rend compte d'une variabilité globale et le RMSSD (racine carrée de la moyenne des différences successives dans l'intervalle RR) qui reflète davantage la modulation parasympathique. Dans le domaine fréquentiel, l'analyse du signal de VFC permet de distinguer trois bandes fréquentielles pertinentes sur le plan physiologique: les hautes fréquences (HF : 0,15Hz - 0,4Hz) qui ont été associées exclusivement à l'activité parasympathique ; les basses fréquences (LF : 0,05Hz – 0,15Hz) reflétant l'influence du Système sympathique et du Système parasympathique (SNP) à travers la modulation du baroréflexe et plus marginalement de l'ASR ; les très basses fréquences (VLF : <0,05Hz) reflétant des modulation à plus long terme médiées par le système rénine-angiotensine-aldostérone et le SNP ^{140,141}

Fig A :Analyse spectrale de la VFC

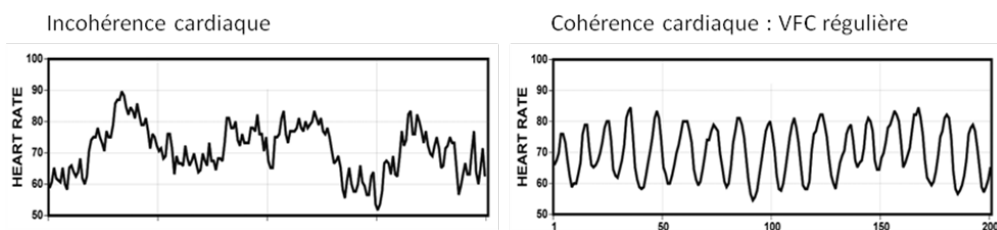


HF : hautes fréquences reflétant l'activité parasympathique ; LF : Basses fréquences incluant les effets du baroréflexe et de l'ASR ; VLF : très basses fréquences (modulations hormonales et SNS)

L'activité physique est une intervention efficace pour augmenter la réactivité du SNA et l'adaptation au stress. Chez un public sain, de nombreuses études associent une VFC anormalement basse à un faible niveau d'activité physique alors que l'exercice aérobie régulier est prédictif d'une amélioration du niveau de VFC quel que soit l'âge¹⁴². Chez les sportifs, l'entraînement aérobie entraîne en général une augmentation de la VFC¹⁴³ mais une analyse plus fine montrent des résultats parfois plus contrastés. En effet, en période d'entraînement intensif, l'activité sympathique augmente et celle du parasympathique diminue. Et il faut attendre une période de récupération pour voir ces effets s'inverser. Cela pourrait faire de la VFC un indicateur de fatigue au cours des périodes d'entraînement^{144,145}. Les études évaluant l'évolution de l'activité autonome chez des patients après un programme d'APA sont plus récentes. Caruso et al ont montré une amélioration des paramètres de la VFC chez des patients coronariens, couplée à une amélioration de la force musculaire et de l'endurance¹⁴⁶. Quelques études ont mesuré la VFC après un programme de réentraînement chez des patients insuffisants cardiaques et montrent un effet positif du réentraînement qui se traduit par une augmentation des HF et une diminution du ratio LF/HF ce qui est en faveur d'un rééquilibrage de la fonction autonome en faveur du SNP^{147,148}. Une seule étude rapporte également un effet

bénéfique de l'activité physique sur la fonction autonome cardiaque chez des patients atteints de cancer¹⁴⁹. Enfin, une revue systématique de 2017 conclue qu'un entraînement aérobic plus de 3 fois par semaine, complété par un entraînement en résistance pendant au moins 3 mois semble nécessaire pour augmenter la VFC chez des patients diabétiques de type 2¹⁵⁰. Si l'activité physique permet de toute évidence de rééquilibrer l'action du SNA en le stimulant, les programmes d'activité physique adaptée (APA) pour les patients sont encore peu optimisés sur cet objectif.

Dans l'objectif d'optimiser à terme une intervention basée sur un programme d'exercices physiques spécifiques, je me suis intéressée à un domaine de recherche récent en neuro-cardiologie portant sur la synchronisation des boucles de régulation de la VFC et l'apparition d'un phénomène de résonance appelé **cohérence cardiaque**. Ce phénomène apparaît lorsque le rythme respiratoire descend autour de 6 cycles/minute. Un pattern particulier de VFC émerge alors présentant une oscillation de type sinusoïdal, de grande amplitude, autour d'une fréquence de résonance de 0,1Hz^{151,152}. Basée sur une respiration contrôlée, et l'utilisation d'un biofeedback (visualisation de la VFC en temps réel), l'entraînement à la cohérence cardiaque est devenu depuis quelques années une intervention non médicamenteuse qui semble pouvoir réguler l'activité du SNA, augmenter le niveau de VFC et améliorer l'auto-régulation émotionnelle^{127,153,154}.



L'état de cohérence cardiaque est obtenu lorsque le modèle rythmique du cœur passe d'une variabilité chaotique de la fréquence cardiaque (à gauche) à une oscillation régulière de grande amplitude de type sinusoïdale à une fréquence de l'ordre de 0,1 Hz (à droite). (Climov et al, 2014)

Depuis la fin des années 90, de nombreuses études ont exploré les effets de cet entraînement par biofeedback sur des symptômes liés aux maladies chroniques^{127,155} et une méthode standardisée a été proposée par Lehrer¹⁵⁶. Une seule méta-analyse à ce jour confirme les effets positifs de cet entraînement sur les états de stress et d'anxiété¹⁵⁷. Il nous a donc semblé intéressant de réaliser une revue systématique des études ayant utilisé l'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback et de vérifier ainsi sa faisabilité et son efficacité auprès de différentes populations de patients. Cette revue fait le point sur les effets physiologiques et psychologiques, sur la qualité de vie, la faisabilité et les méthodes d'intervention utilisées. Les résultats permettent de conclure que l'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback est bien supportée par les patients qui rapportent des effets positifs persistants sur leur état émotionnel. De plus, quatre à six sessions

supervisées associées à une pratique quotidienne de 20 minutes suffisent à obtenir une amélioration des symptômes. Les principaux symptômes significativement améliorés sont l'hypertension, l'anxiété et la dépression. L'évolution des paramètres temporels et fréquentiels de la VFC, associée à la réduction des symptômes cliniques suggère un effet régulateur de cet entraînement sur l'activité du SNA. D'autres études randomisées contrôlées seront cependant nécessaires pour confirmer ces résultats, en accordant une attention particulière aux facteurs confondant comme les traitement médicamenteux et l'activité physique qui peuvent également influencer la VFC.

▣ Fournié C, Dalleau G, Chouchou F, Caderby T, Cabrera Q, **Verkindt C**. Heart rate variability biofeedback for reduction of symptomatology in chronic diseases: a systematic review. Soumis in *International Journal of Psychophysiology*

CONTEXTE ET REFLEXIONS

Ce travail a été réalisé comme préalable de l'étude APACCHE qui propose cet entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback à des patients atteints d'hémopathie maligne. Cette étude est née de la convergence de trois projets : (1) Le projet du service d'hémo-oncologie du CHU Sud Réunion de mettre en place de l'activité physique adaptée en soins de support pour leurs patients atteints d'hémopathie maligne ; (2) le projet d'une enseignante en APAS, Claire Fournié, de s'engager dans une thèse STAPS et (3) mon propre projet de développer des recherches autour de la synchronisation des rythmes physiologiques en général et sur l'intérêt de la cohérence cardiaque en particulier.

Nous avons décidé dans un premier temps d'installer un programme d'APA en soin de support courant au sein du service d'hémo-oncologie et de tester sa faisabilité. Ce premier travail a été mené dans le cadre de la thèse que je co-dirige mais a également permis d'encadrer un étudiant de Master 2 sur l'étude de faisabilité. Le protocole APACCHE, au centre du projet de thèse de Claire Fournié, a ensuite pu démarrer ; il est présenté à la suite.

IV.3 IMPACT D'UN ENTRAÎNEMENT A LA COHERENCE CARDIAQUE ASSOCIE A UN PROGRAMME D'APA SUR LA VFC, LA SYMPTOMATOLOGIE POST-TRAITEMENT ET LA QUALITE DE VIE DE PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPATHIE MALIGNES

IV.3.1 ETUDE DE FAISABILITE D'UN PROGRAMME D'ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE CHEZ DES PATIENTS ADULTES EN REMISSION D'UNE HEMOPATHIE MALIGNIE OU D'UNE ALLOGREFFE

PROBLEMATIQUE

Les cancers hématologiques sont de survenues brutales et nécessitent des traitements agressifs, notamment de la chimiothérapie intensive ou des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Les répercussions bio-psycho-sociales sont importantes et sont caractérisées par une altération majeure de la qualité de vie, dont une fatigue chronique chez le patient qui n'est plus en mesure d'assurer ses activités quotidiennes ou de maintenir une activité professionnelle ordinaire pendant et après le traitement du cancer¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Ces répercussions sont mises en évidence par une étude s'intéressant au suivi de patients traités pour une hémopathie maligne par une greffe de cellules souches hématopoïétiques qui révèle une altération durable de la qualité de vie jusqu'à 1 à 3 ans après la greffe¹⁶¹.

L'activité physique, lorsqu'elle est correctement adaptée, fait partie des interventions non médicamenteuses (INM) encouragées depuis 2011 par la Haute Autorité de Santé (2011). Bien qu'elle soit reconnue efficace en tant que soin de support en oncologie, les modalités d'une intervention efficace en hématologie restent à définir. Une revue systématique Cochrane met en évidence les effets de l'activité physique sur la qualité de vie chez des sujets atteints d'hémopathie maligne avec un nombre d'études assez restreint comparativement aux études réalisées pour les tumeurs solides (sein, prostate, colon, poumon). Les niveaux de preuve sont modérés pour le fonctionnement physique et la fatigue d'une part, faibles pour la qualité de vie globale perçue, la dépression et l'anxiété¹⁶². Une méta-analyse publiée en 2013 confirme ces conclusions concernant les bienfaits de l'activité physique sur la condition physique et la fatigue et le manque d'effets concluants sur les dimensions psychosociales de la qualité de vie¹⁵⁸. Des modalités optimales de soins de support en onco-hématologie incluant un programme d'APA restent donc à étudier pour obtenir l'intervention la plus efficace, c'est-à-dire améliorant simultanément toutes les dimensions de la qualité de vie tout en obtenant un taux d'adhésion maximal. De précédentes études font apparaître des taux importants d'observance auprès des patients atteints de cancer et notamment d'hémopathie

maligne^{158,159,163,164}. Cependant les programmes d'APA proposés sont très hétérogènes dans leur contenu, le moment de leur réalisation et leur durée.

Cette étude de faisabilité s'inscrit dans la perspective d'un essai contrôlé randomisé incluant un programme d'APA de 12 semaines qui a débuté en octobre 2017 au CHU de la Réunion, chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne. Nous rapportons ici la faisabilité, l'adhésion et l'efficacité du programme sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété.

METHODE

18 patients (40±13 ans) en rémission, ont suivi 2 fois par semaine, des séances d'APA d'1h30 comprenant des exercices d'endurance et de résistance. Leurs capacités physiques, leur niveau de fatigue, leur qualité de vie et leur niveau d'anxiété et de dépression ont été évalués au début du programme et après 12 semaines d'entraînement.

PROGRAMME D'APA

L'entraînement aérobic (30 minutes) comprenait de la marche en extérieur ou du step adapté en salle selon la météo. Un protocole intermittent inspiré de celui proposé par Diméo et al (1998) permettait une progression sur les 12 semaines. L'intensité de l'effort était fixé entre 10 et 13 sur l'échelle de Borg (effort léger à un peu difficile).

L'entraînement de la force (30 minutes) a été réalisé selon les recommandations de l'ACSM et au poids de corps ou avec du petit matériel (haltères de 1,5 kg, medecineball, swissball, Elastiques). Les exercices permettaient un travail très complet des grands groupes musculaires et la progression se faisait sur le volume de pratique et non sur la charge soulevée. L'intensité de l'effort était limité à 13 sur l'échelle de Borg.

La dernière partie des séances était consacrée à des étirements statiques et à de la relaxation qui semble efficace pour la gestion de la douleur liée au cancer (Mundy et al,2003)

EVALUATION DES PATIENTS

L'adhésion des patients a été évaluée grâce au taux de participation aux séances et au taux d'abandon. Les raisons des abandons sont également interrogées.

La capacité physique globale a été évaluée par le TM6, un test de vitesse de marche sur 50m, la force de préhension, un test de souplesse (« touche-orteil »), et un test unipodal.

La qualité de vie a été évaluée par le QLQ-C30, (*Quality of Life Questionnaire-Core 30*) de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer. Il s'agit du questionnaire spécifique de référence.

Enfin, la fatigue a été estimée à partir du questionnaire MFI-20 (*Multidimensional Fatigue Inventory 20*) et les niveaux d'anxiété-dépression par le questionnaire HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

MISE EN ŒUVRE OPERATIONNELLE ET INCLUSION DES PATIENTS DANS LE PROGRAMME

Une attention particulière a été apportée à l'organisation opérationnelle de ce programme d'APA dans le service d'hémo-oncologie et à la communication vers le personnel du service car cela peut conditionner la faisabilité du programme et l'adhésion des patients tout autant que le contenu des séances et la qualité de l'EAPA. Plusieurs documents ont donc été conçus en amont à destination des patients (brochure d'information remise par le médecin prescripteur), des médecins ou des autres membres du service. La prescription médicale et l'information sur le programme est faite par le médecin hématologue lors d'une consultation. Une fiche de liaison à destination de l'enseignant en APA est remplie et ce dernier prend ensuite contact avec le patient pour un premier rendez-vous afin de réaliser l'évaluation initiale et l'intégrer dans le programme.

RESULTATS

Sur les 18 premiers patients ayant acceptés de participer au programme, 10 (55,4%) ont terminé les 12 semaines du programme avec un taux de participation moyen de 82%. Au total 8 patients sur 18 ont abandonné avant la fin. Les raisons de ces abandons étaient principalement liées aux difficultés de transport ou au retour à la vie professionnelle. Un patient a abandonné suite à un événement infectieux.

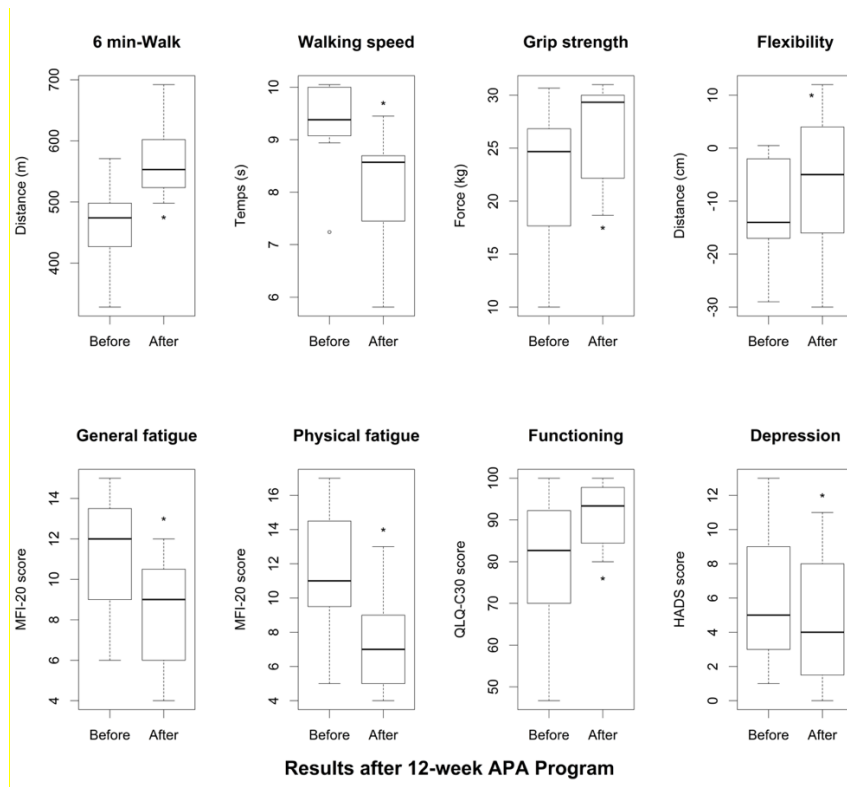
Après 12 semaines, on constate une augmentation statistiquement et cliniquement significative de la distance au TM6 (+110 m \pm 58.3m); la vitesse de marche sur 50 m, la force de préhension et la souplesse ont également été significativement améliorées. Le questionnaire MFI20 fait apparaître une diminution de la fatigue. Les scores obtenus pour la sous-échelle fonctionnelle du QLQ-C30 et pour la sous-échelle dépression du HADS ont diminué de 12 \pm 11.5 et 1.3 \pm 1.1 respectivement. (Figure 1)

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette étude de faisabilité a permis de vérifier la bonne tolérance des patients au programme d'APA proposé et d'identifier des freins, comme le transport. L'adhésion au programme révélé par le taux de participation est similaire à celle rapportée dans la littérature pour des programmes d'APA supervisés au cours de l'hospitalisation des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse^{163,165}. Dans le cas de ce programme, les patients devaient revenir deux fois par semaine à l'hôpital avec parfois de longs trajets à réaliser. Cela a constitué un frein pour certains. Mais, compte tenu des contraintes que cela

pouvait représenter pour la plupart, nous avons été agréablement surpris par l'engagement et le niveau de participation des patients. Cela nous a incité à réfléchir à une évaluation plus complète de la satisfaction des patients vis à vis de ce programme et de ce qui détermine leur niveau de participation. Cette réflexion a abouti à la mise en place d'entretiens semi-directifs réalisés avec les patients inclus dans l'étude APACCHE à la fin du protocole.

Figure 1: Effets de 12 semaines de programme APA sur la condition physique



IV.3.2 L'ETUDE APACCHE

PROBLEMATIQUE

Les hémopathies malignes et leurs traitements (chimiothérapie, auto- ou allogreffe) s'accompagnent d'une symptomatologie qui impacte durablement la qualité de vie des patients. Le fardeau des conséquences de la maladie comprend une fatigue et des limitations physiques importantes, une détresse psychologique et émotionnelle qui se traduit par des niveaux d'anxiété et de dépression élevés et des troubles cognitifs^{166,167}. L'ensemble des symptômes associés apparaissent au cours des

traitements et peuvent persister des mois après la fin des traitements^{160,161}. La fatigue, la dyspnée et les troubles du sommeil comptent parmi les symptômes les plus persistants après une greffe de moelle osseuse. Les troubles psycho-sociaux liés à l'image de soi, à l'isolement et à la peur de la rechute sont également rapportés chez la plupart des patients jusqu'à au moins un an après leur sortie de l'hôpital¹⁶⁸. L'accompagnement de la phase de récupération sur cette période semble donc essentiel pour favoriser un retour à la vie active et sociale.

Il existe aujourd'hui de nombreux soins de support en oncologie dont l'objectif est souvent de soulager les symptômes et les effets secondaires des traitements et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients au cours et après les traitements. L'activité physique fait partie des interventions non-médicamenteuses possibles. En hématologie, des programmes mixtes incluant des exercices d'endurance, de résistance et de relaxation ou d'étirements sont bien tolérés que ce soit au cours des traitements ou après. Les quelques études réalisées montrent de bons résultats sur toutes les dimensions de la condition physique^{162,165,169} ainsi que des effets positifs sur la fonction immunitaire avec une réduction de la durée de la neutropénie après une greffe¹⁶⁵. Cependant les résultats sur les dimensions psychosociales de la qualité de vie ne sont pas concluants^{159,170}. Les niveaux d'anxiété, et de dépression, la qualité du sommeil et le fonctionnement social ne sont pas significativement améliorés par les programmes d'activité physique chez les patients atteints d'hémopathies malignes¹⁷¹. L'idée de proposer un complément d'intervention couplé au programme d'APA qui pourrait optimiser l'améliorations de ces symptômes s'est donc imposée.

L'état de cohérence cardiaque est obtenu par un rythme respiratoire lent qui amplifie l'arythmie sinusale respiratoire, et permet la synchronisation de ce mécanisme avec le baroréflexe. L'entraînement par biofeedback pour atteindre cet état semble avoir un impact positif sur le système cardiorespiratoire. Il permet d'améliorer le niveau de VFC, les échanges gazeux au niveau pulmonaire et le gain du baroréflexe¹⁷². L'équilibre du SNA en faveur du tonus vagal et les réponses inflammatoires pourraient également être régulées par ce type d'intervention. Au-delà de la capacité de régulation physiologique, l'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback (ECCB) pourrait également favoriser une meilleure résilience psychologique avec des réponses émotionnelles plus appropriées au contexte environnemental et finalement une meilleure récupération suite à un épisode de stress^{127,154,173}. La revue systématique que nous avons réalisée sur l'utilisation de cette intervention chez différentes populations de patients souffrant de maladie chronique a confirmé ses effets positifs sur les niveaux d'anxiété et de dépression ou encore sur les troubles du sommeil. L'utilisation de cette intervention chez les patients en rémission d'une hémopathie maligne pourrait donc contribuer également à rétablir un fonctionnement psychologique et physiologique optimal au cours de la période de récupération.

Pour tenter de réduire un plus grand nombre de symptômes persistants chez ces patients, incluant le stress et les émotions négatives, nous avons donc combiné un programme d'activité physique adaptée (APA) dont la faisabilité et l'efficacité sur les dimensions physiques de la qualité de vie sont démontrées, à un entraînement à la cohérence cardiaque avec biofeedback (ECCB). L'étude APACCHE est un essai clinique randomisé contrôlé qui a pour objectif d'évaluer cette intervention combinée en post-traitement. Le programme comporte 12 semaines d'intervention et l'évaluation porte sur la qualité de vie mesurée par un questionnaire spécifique (QLQ-C30). Les niveaux de fatigue, d'anxiété et de dépression sont également évalués par questionnaire. L'évolution de l'état clinique des patients est suivi par la mesure de la pression artérielle, le taux de survie avec et sans progression et l'IMC. La mesure des paramètres de la VFC et du score de cohérence cardiaque permettent de quantifier les effets du programme sur l'équilibre du système nerveux autonome. Enfin, la satisfaction des patients et l'adhésion au protocole seront évalués par entretiens et par le suivi du taux de participation aux séances.

Hypothèses :

L'entraînement à la cohérence cardiaque associée à un programme d'APA, comparé à un programme d'APA seul, permettra :

- 1- d'améliorer la qualité de vie des patients
- 2- de réduire les événements infectieux et d'augmenter la survie sans progression
- 3- d'augmenter le niveau de VFC et l'équilibre du contrôle autonome du cœur en faveur de l'activité parasympathique.
- 4- L'amélioration de la qualité de vie et la survie sans progression 3 mois et 6 mois après le début du programme, corrélés à l'augmentation de la VFC et de l'activité parasympathique.

METHODE

CONSTITUTION DE L'ECHANTILLON

Critères d'inclusion : Patients âgés de 18 à 70 ans, atteints de toute forme d'hémopathies malignes, en rémission depuis moins de 6 mois, ayant un taux d'hémoglobine stable (> 9g/dl) et pour qui l'activité physique est prescrite par un médecin hématologue.

Critères d'exclusion : traitement encore en cours ; contre-indication à la pratique d'exercice physique, traitement par bêta-bloquants ; fraction d'éjection ventriculaire mesurée par échographie en pré ou post-traitement < 40% ; participation à d'autres études cliniques impliquant une intervention non médicamenteuse.

PROTOCOLE

Les patients inclus dans le protocole participent à un programme d'entraînement à la cohérence cardiaque associé à un programme en APA (APA+CC) ou à un programme en APA seul.

Inclusion : Les patients sont répartis aléatoirement dans les deux groupes selon un ratio de répartition 1:1 à la suite d'une randomisation par blocs sans stratification. Des blocs de randomisation de différentes tailles sont utilisés pour éviter une répartition prévisible. La randomisation s'effectue directement après l'inclusion du patient à l'aide de l'e-CRF. La liste de randomisation est créée et stockée par le centre d'investigation clinique pour la gestion des données.

Le protocole APACCHE est divisé en 5 visites : L'information sur le protocole et la prescription du médecin (T0), L'inclusion du patient et la signature du consentement (T1), une évaluation à 6 semaines, à mi-parcours de l'intervention (T2), Une évaluation à 12 semaines, à la fin de l'intervention (T3), et un suivi 12 semaines après la fin de l'intervention (T4).

Insu : La spécificité des interventions ne permet pas une affectation en double aveugle. Cependant, nous établissons un insu sur l'évaluation par questionnaires pour conserver un niveau élevé de preuve. En effet, les enquêtrices spécialisées en charge de la passation des questionnaires ne connaissent pas la répartition dans le groupe expérimental ou le groupe témoin.

INTERVENTIONS

Le programme APA s'appuie sur celui présenté dans l'étude de faisabilité. Il combine un entraînement aérobic supervisé et un entraînement de résistance à intensité modérée (12 à 14 sur l'échelle de Borg) et 70 à 80 % de la FC maximale. Il est dispensé par un instructeur APA pendant 12 semaines avec des sessions d'1 heure deux fois par semaine. L'intensité est progressive, adaptée aux capacités individuelles et aux limitations fonctionnelles de chaque patient. Cette intervention se fait dans un contexte collectif pour favoriser l'échange et la convivialité. Nous offrons des exercices amusants et une dynamique positive pour maximiser le plaisir des patients, optimiser la participation et encourager les modifications de comportement pour une vie quotidienne active.

L'entraînement à la cohérence cardiaque comprend 10 séances supervisées d'une heure chaque semaine dispensées à l'hôpital, et 20 minutes de pratique quotidienne à domicile. Cette pratique à domicile se poursuit sur les 12 semaines. Les séances supervisées comprennent des exercices respiratoires interactifs avec l'interface du dispositif Symbioline (SymbioCenter® technology, SymbioLine® Professional). Le biofeedback de la VFC, obtenu grâce à l'enregistrement continu de la fréquence cardiaque par pléthysmographie, un guide respiratoire et le score de cohérence cardiaque sont affichés en temps réel pour aider les patients à atteindre un état de cohérence cardiaque. Les premières séances permettent d'expérimenter des exercices de relaxation basés sur une respiration consciente et abdominale. Ensuite des exercices plus interactifs et ludiques sont proposés offrant un

feedback sur le niveau de cohérence cardiaque. Par exemple, le sujet visualise sur l'écran un paysage qui passe d'un temps orageux à un temps ensoleillé au fur et à mesure que le niveau de cohérence cardiaque augmente. Les dernières séances incluent des exercices qui nécessitent plus d'autonomie avec juste une musique relaxante et des photos. Chaque session d'entraînement se termine par l'enregistrement de la VFC sur 5 minutes avec un guide respiratoire à 6 cycles/minutes pour vérifier la progression des patients d'une séance à l'autre. Les instructions données aux patients lors de la première session ont été standardisées.

La pratique à domicile utilise un métronome visuel, le Dodow® qui permet d'entraîner une respiration à 6 cycles par minute.

EVALUATIONS

Qualité de vie : Elle est évaluée par le questionnaire QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30) de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ce questionnaire spécifique comporte 5 sous-échelles fonctionnelles (dimensions physique, de rôle, cognitive, émotionnelle, sociale), 3 sous-échelles de symptômes (Fatigue, nausées, douleurs) et une sous-échelle globale de santé. Les scores vont de 0 à 100, 100 reflétant le fonctionnement, la symptomatologie ou la santé la plus forte. Une échelle clinique non spécifique, la version française validée du SF36, est également utilisée pour confirmer ces mesures.

La fatigue a été estimée à partir du questionnaire MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory 20) qui comporte 4 dimensions dans sa version française (fatigue générale et physique/fatigue mentale/réduction des activités/motivation).

Les niveaux d'anxiété-dépression sont évalués par le questionnaire HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Evaluation clinique : La tension artérielle, les événements infectieux, les rechutes, les décès et leurs raisons sont relevés au titre de la surveillance médicale courante. L'IMC est utilisé comme un indicateur de l'état nutritionnel ; il est corrélé au taux de survie chez les patients greffés en hématologie¹⁷⁴.

Evaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque : La VFC est mesurée avant les tests physiques en position assise, par plethysmographie grâce à un capteur de pouls positionné au bout d'un doigt et selon un protocole standardisé décrit dans les recommandations publiées en 2017 par Laborde et al¹⁷⁵. L'enregistrement dure 10 minutes et les 5 dernières minutes sont analysées grâce au logiciel HRVanalysis¹⁷⁶. Les paramètres temporels (SDNN, RMSSD) et fréquentiels (puissance totale, HF, LF, VLF) de la VFC seront relevés. Le score de cohérence cardiaque en pourcentage est calculé à partir de l'analyse spectrale.

Evaluation de la condition physique : Cette évaluation est réalisée par l'enseignant en APA qui encadre les séances d'activité physique. Elle comprends le test de marche de 6 minutes , un test de vitesse de marche sur 50m, un test de force de préhension, un test unipodal yeux ouverts et fermés et deux tests fonctionnels de souplesse habituellement utilisés chez les séniors¹⁷⁷. Un questionnaire GPAQ est également utilisé pour estimer le niveau d'activité physique et de sédentarité¹⁷⁸.

Satisfaction et adhésion : L'entraînement quotidien à domicile de la cohérence cardiaque est évalué grâce à un carnet de suivi indiquant la date, la durée et une échelle de satisfaction pour chaque entraînement réalisé. La participation aux séances supervisées d'APA et d'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback est également suivi tout au long du protocole.

IMPLEMENTATION

Pour assurer la mise en œuvre du protocole au sein du parcours de soins et de l'unité d'hématologie, il était nécessaire de coordonner les différents acteurs du protocole. Ainsi, une boîte à outils spécifique a été créée pour faciliter une procédure par étapes. À T0, les hématologues informent les patients qui correspondent aux critères d'inclusion et d'exclusion. Ils présentent une brochure sur le programme de l'APA et une note d'information sur le protocole. Ensuite, ils remplissent un formulaire dédié lié à la prescription médicale du programme APA. Ce formulaire comprend des détails sur l'état clinique et des recommandations spécifiques à l'enseignant APA, ainsi que la période de planification de la visite T1. L'enseignant APA entre en contact avec les patients et les invite à un premier rendez-vous correspondant à la visite T1.

Lors de la visite T1, l'hématologue s'assure que le patient a été correctement informé, obtient son consentement et procède à la randomisation. Pour les patients inclus dans le groupe expérimental (APA +CC), une description des sessions d'entraînement à la cohérence cardiaque et les exercices à domicile avec le journal de bord sont décrits précisément par l'enseignant APA. Lors des visites T1, T2, T3 et T4, la qualité de vie, la fatigue, l'anxiété et la dépression sont évaluées par les enquêtrices spécialisées. L'état clinique est renseigné par l'hématologue et le niveau de VFC, le score de cohérence cardiaque, les tests physiques et le GPAQ par l'instructeur de l'APA. Seuls les tests physiques sont exclus lors de la visite T4.

COLLECTION DES DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES

Taille de l'échantillon : La taille de l'échantillon a été estimée à partir de la différence attendue au QLQ-C30 (critère principal) après les 12 semaines d'intervention soit +5 points SD = 7 points(1). Cette différence est considérée comme la différence minimale cliniquement significative(65). Considérant un taux de perdus de vue probable de 10%, nous avons prévu d'inclure initialement 70 patients randomisés dans les deux bras de l'étude (APA+CC (n=35) versus APA (n=35)).Ce nombre devrait

permettre de mettre en évidence une différence significative pour le groupe APA+CC avec un niveau d'erreur alpha de 5% et une puissance statistique de 80% .

Les évolutions de moyennes (T3-T1) entre le groupe APA+CC et le groupe APA seront testées par un test de student non apparié. Une analyse des données longitudinales aux niveaux T1, T2, T3 et T4 sera effectuée à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec des résidus de covariance structurés. Les analyses de survie (décès et/ou rechute, survie sans événement infectieux graves) seront effectuées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Toutes les hypothèses seront testés en une seule analyse en intention de traiter, bilatéralement au seuil de significativité de 5%.

RESULTATS ATTENDUS ET DISCUSSION


Nous avons fait l'hypothèse que l'entraînement à la cohérence cardiaque par biofeedback (ECCB) aurait des effets additionnels à ceux du programme d'APA chez des patients en post-traitement d'une hémopathie maligne. En particulier, nous espérons que cette intervention sera plus efficace sur le fonctionnement psychologique et émotionnel contribuant ainsi à augmenter la qualité de vie. Nous supposons également que la variabilité de la fréquence cardiaque augmentera davantage dans le groupe APA+CC, reflétant une meilleure régulation autonome sur le cœur et un meilleur équilibre du SNA. Enfin nous espérons que ces améliorations s'accompagneront d'une amélioration de l'état clinique avec une diminution des évènements infectieux, des rechutes, et une augmentation de l'IMC. Toutes ces améliorations sont attendus à T3 et devraient se maintenir à T4, en particulier si le niveau d'activité physique et la pratique de CC à domicile persistent.

D'autres études montrent des effets positifs de ECCB d'une part et de l'exercice physique d'autre part sur les fonctionnements physique et psycho-émotionnelle mais l'ECCB semble plus efficace sur cette dernière dimension^{179,180}. A notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué les effets additionnés des deux types d'intervention sur la qualité de vie. L'étape suivante pourrait être de tester des modalités d'intervention susceptibles de coupler dans une même séance un travail d'endurance et un travail musculaire d'intensité modéré avec un travail respiratoire susceptible d'engager des effets similaires à l'état de cohérence cardiaque. A l'origine du projet APACCHE, un troisième bras avait été envisagé avec la mise en place d'une intervention calibrée en Qigong. Cette discipline traditionnelle chinoise utilise une respiration lente et profonde qui guide et conditionne le mouvement. Dans cette pratique, on retrouve donc un rythme respiratoire très proche de celui utilisé pour entrer en cohérence cardiaque. Cette troisième intervention aurait posé l'hypothèse d'une efficacité similaire entre une intervention combinant ECCB et programme APA « classique » et une intervention en Qigong seul pour ce qui concerne les dimensions psychologiques de la qualité de vie et l'amélioration de la VFC. La cohorte de patients en hématologie sur la Réunion ne permettait pas d'envisager ce troisième

bras dans le cadre de l'étude APACCHE. La pertinence d'une deuxième étude interventionnelle dans le prolongement d'APACCHE sera discuté dans les perspectives abordées à la fin de ce chapitre.

Le protocole APACCHE est en cours de réalisation avec une période d'inclusion jusqu'en août 2020.

En conclusion, les résultats de l'étude APACCHE apporteront de nouvelles connaissances sur les possibilités de soins de support en onco-hématologie, basées sur l'activité physique. Ces connaissances ouvriront peut-être des perspectives de recherche en psychophysiologie dans le domaine du cancer en particulier et des maladies chroniques en général. Dans l'article actuellement soumis à BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation, nous nous sommes attachés à décrire très précisément les interventions et les modalités de leur mise en œuvre dans le service d'hémo-oncologie. De même, des outils ont été développés afin d'optimiser l'implémentation et faciliter la reproductibilité de ce protocole dans d'autres services hospitaliers.

 Claire Fournié, Nicolas Bouscaren, Georges Dalleau, Victorine Lenclume, Catherine Mohr, Patricia Zunic, Quentin Cabrera, **Chantal Verkindt**. Adapted Physical Activity And Cardiac Coherence In HEmatologic Patients (APACCHE): study protocol for a randomized controlled trial. **Soumis in BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**.

PERSPECTIVES LIEES A L'ETUDE APACCHE

Evaluation du protocole APACCHE et de son implémentation

Dans le cadre d'une étude ancillaire au protocole APACCHE, nous avons décidé de réaliser des entretiens semi-directifs à T4 pour explorer les bénéfices perçus par les patients sur le plan physique, émotionnel et social et le lien qui est éventuellement fait avec l'une ou l'autre des interventions proposées. Pour mener à bien ce projet, j'ai sollicité une collègue sociologue du laboratoire, Murielle Augustini, et une doctorante socio-anthropologue (Estelle Laboureur), ayant l'expérience de ce type d'entretiens, a également été recrutée pour collaborer avec l'équipe sur cette étude. Nous avons travaillé à l'élaboration d'une grille d'entretien. Dix patients ont déjà réalisé l'entretien avec Estelle Laboureur à la fin de la visite T4. L'analyse est encore en cours mais la lecture des premières retranscriptions nous a déjà beaucoup appris sur la façon dont les patients ont vécu leur participation au protocole et nous espérons grâce à l'analyse complète des entretiens, dégager des pistes d'amélioration dans la mise en œuvre de ces interventions en milieu hospitalier.

A la lumière de ces premiers entretiens, l'idée d'évaluer de façon plus complète le protocole APACCHE s'est renforcée. Nous avons donc décidé de mettre en place des entretiens semi-directifs auprès des autres acteurs du protocole: médecins prescripteurs; enseignant APA; enquêtrices. Ces entretiens

nous permettront de mieux comprendre l'ensemble des freins et des leviers qui peuvent expliquer les taux de participation et déterminer la pérennité d'un tel programme au sein de l'hôpital.

Ces travaux devraient faire l'objet d'une valorisation au cours de l'année 2020.

Faisabilité des interventions

L'étude de faisabilité réalisée en amont du protocole APACCHE a permis de vérifier la pertinence du programme en APA proposé aux patients dans le service d'hématologie. Mais l'intervention ECCB n'a pas été incluse dans cette première étude. Même si le protocole d'entraînement utilisé s'appuie sur des recommandations issues de la littérature, sa mise en œuvre dans le cadre de l'étude APACCHE, et son association au programme APA mérite d'être également évalué en terme de faisabilité.

L'analyse complète des entretiens, associée à la comparaison de la participation des patients dans les deux bras de l'étude, permettront de vérifier la faisabilité des deux interventions.

Interprétation du spectre de fréquence de la VFC

Le protocole d'enregistrement de la VFC utilisé dans le protocole APACCHE suit les recommandations de la Task force¹⁸¹ et plus récemment celles rassemblées dans l'article de Laborde et al¹⁷⁵. Bien que, dans le cadre des évaluations à T1, T2 et T3 les enregistrements sont réalisés sans aucune consigne sur la fréquence respiratoire, nous avons rapidement observés chez les patients qui suivaient l'entraînement à la cohérence cardiaque, l'apparition d'un pic fréquentiel autour de 0,1Hz et une diminution importante des HF, laissant supposer qu'ils avaient spontanément ralenti leur respiration autour de 6 cycles/minutes lors de ces enregistrements qui les plaçaient dans une situation similaire à celle des sessions d'entraînement si ce n'est qu'ils ne disposaient alors d'aucun feedback.

Malheureusement, l'enregistrement du rythme cardiaque par un capteur de pouls et non par un ECG ne nous permet pas de remonter à la fréquence respiratoire. On ne peut donc que supposer que ces patients sont entrés spontanément en cohérence cardiaque pendant l'évaluation. Cela posera néanmoins un problème dans l'analyse et l'interprétation des données de VFC. En effet, l'état de cohérence cardiaque est associée à l'action prédominante de l'ASR dont les effets entre en résonance avec ceux du baroréflexe. On peut donc supposer que la modulation parasympathique qui contribue normalement à la puissance des HF dans l'analyse spectrale de la VFC, se retrouve majoritairement dans le pic LF lorsque la respiration est ralentie en-dessous de 9 cycles/min. Cependant, cette contribution majoritaire du parasympathique au pic LF est interrogée par plusieurs auteurs. Le comportement du pic en LF lorsque la respiration ralentie à moins de 4 cycles/min laisse la place à une autre interprétation lié à la latence d'hydrolyse de l'acétylcholine¹⁸². D'autres études ont démontré l'importance physiologique de l'ASR dans l'optimisation des échanges gazeux et une dissociation possible entre l'amplitude de l'ASR et le tonus vagal¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Pour apporter d'autres éléments expérimentaux à ce débat, nous avons imaginé un protocole comparant les paramètres fréquentiels de la VFC lors d'une fréquence respiratoire spontanée et une fréquence respiratoire à 0,1Hz, en position assise et allongée pour croiser les effets de l'orthostatisme avec les effets de l'ASR . Les données récoltées auprès d'une vingtaine de sujets sont en cours d'analyse.

DIRECTION SCIENTIFIQUE DU PROJET ET DIRECTION DE THESE

La direction scientifique du projet APACCHE s'est articulée autour de 3 points : 1- l'apport du cadre théorique de la cohérence cardiaque et de son intérêt en clinique ; 2- La définition de la problématique et des hypothèses ; 3- les choix méthodologiques des bras de l'étude et des outils d'évaluations de l'intervention. Les échanges avec les hématologues impliqués dans le projet ont permis en amont de définir le critère principal (qui devait avoir un intérêt clinique majeur) et d'enrichir l'étude de quelques critères secondaires.

Dans le cadre d'une direction de thèse, l'étude APACCHE a été une prise de risque dans la mesure où, compte tenu des délais importants inhérents aux procédures administratives qui encadrent la recherche biomédicale, la thèse a démarré plus d'un an avant les premières inclusions de patients. De plus, dans ce type d'étude, on ne maîtrise jamais complètement le rythme des inclusions. Tout cela a entraîné la nécessité de prolonger d'une année l'inscription en thèse afin d'avoir la quantité nécessaire de données à traiter. Néanmoins, le fait d'associer la doctorante à toute les phases d'une recherche biomédicale, c'est à dire de la réponse aux appels d'offre pour le financement à la réalisation de l'étude en passant par la rédaction de la demande d'autorisation pour le CPP, la construction du CRF et l'implémentation du protocole au sein du service hospitalier qui nécessite beaucoup de communication et de développement d'outils en amont des premières inclusions, est à mon avis un véritable plus dans la formation d'un.e futur.e docteur.e. Cette prise de risque a donc été de mon point de vue globalement positive. Cependant, l'expérience m'a clairement démontré qu'elle ne pouvait se prendre qu'avec un profil particulier de candidat à la thèse (capacité d'initiative et d'autonomie rapide ; compétences avérées dans la gestion de projet) et nécessite bien sûr un accompagnement sans faille lors de la première année.

L'étude APACCHE a par ailleurs nécessité l'établissement d'une convention entre l'Université et le CHU afin d'assurer la copropriété des données et le partenariat quant à la valorisation des résultats. L'expérience acquise lors du PHRC Obélix et lors de l'étude TECAP-AF a été précieuse pour que ce nouveau partenariat s'établisse dans les meilleures conditions et avec toute la précision nécessaire. La participation aux discussions sur ce point fait partie me semble-t-il du rôle des Directeurs de thèse dans la mesure où il s'agit ici de préserver non seulement les intérêts de l'unité de recherche mais

également l'intérêt de la doctorante concernant l'utilisation des données et la publication d'articles en premier auteur.

En lien avec les travaux de cette thèse, deux articles sont actuellement soumis, deux autres sont en préparation (« interprétation de la VFC en fonction du rythme respiratoire » et « étude de faisabilité ») ; enfin deux autres articles sont prévus pour la fin 2020 : l'article princeps de l'étude APACCHE et la publication des résultats de l'étude ancillaire sur l'évaluation du protocole.

IV.4 LA VFC COMME INDICATEUR DE RECUPERATION CHEZ DES PATIENTS EN REMISSION D'UN CANCER : L'ENQUETE PASAPA-REPCA

Les échanges avec les oncologues, en marge de l'intervention en hématologie a attiré notre attention sur un probable déficit dans l'offre en APA pour les patients en traitement ou en rémission d'un cancer, hors cancer du sein, à la Réunion. Or, les recommandations concernant la pratique régulière d'une activité physique pour ces patients sont importantes. En effet, en prévention tertiaire, l'activité physique démarrée après le traitement du cancer diminue le risque de récurrence de 50 à 60 % pour le cancer du sein et pour le cancer du côlon. Plus de 40 essais randomisés et contrôlés publiés depuis 1980 ont rapporté que l'activité physique adaptée pendant et après un traitement en oncologie améliore les capacités fonctionnelles, la qualité de vie, l'anxiété, la dépression, l'image du corps, le sommeil et le bien-être des patients, pour tous les types de cancers (Inca, 2017). On peut par ailleurs rappeler l'importance accordée par le plan cancer 2014-2019 aux différents soins de support pendant et après la fin des traitements pour « lutter contre les séquelles et préserver la qualité de vie ». En particulier ce plan prévoit de définir les modalités d'intégration de l'activité physique adaptée dans le parcours des malades.

Dans ce contexte, nous avons souhaité initier une enquête au niveau régional auprès des patients en rémission d'un cancer depuis moins de 3 ans pour tenter d'identifier dans leur parcours de soins les différents facteurs de récupération, avec une focale particulière sur l'activité physique pratiquée avant, pendant et après la période de traitement.

Avec Muriel Augustini (sociologue) et Claire Fournié (doctorante), nous avons construit un questionnaire d'enquête permettant d'atteindre les objectifs suivants :

- faire un état des lieux des pratiques physiques et autres soins de support utilisés par les patients cancéreux à la Réunion dans les 3 années post-traitement
- Identifier dans le parcours de soin et de vie les facteurs les plus favorables à la récupération, c'est à dire ceux corrélés à la diminution des symptômes persistants. (type et durée des

traitements ; comorbidités ; soins de support ; type, durée, fréquence et intensité des activités physiques pratiquées...).

Ce questionnaire a été pré-testé auprès d'un échantillon de patients courant 2019 par des étudiants de Master 2. Cet échantillon test a été constitué sur des critères médicaux (type de cancer et/ou de traitement) et socio-économiques. Ce pré-test a permis de compléter le questionnaire et d'ajuster une première fois la formulation des questions.

En plus du questionnaire d'enquête, nous avons prévu un enregistrement d'ECG au repos sur 5 minutes à chaque fois que les critères d'inclusion suivant sont réunis : pas de consommation de café ni de tabac, ni d'activité physique modérée à intense dans les 12H précédant l'enregistrement ; pas de troubles du sommeil inhabituels la nuit précédant l'enregistrement. L'analyse de la VFC à partir de ces enregistrements sera croisée avec les résultats de l'enquête.

Avec l'aide du réseau régional de cancérologie (ONCORUN), nous avons ensuite organisé la mise en œuvre opérationnelle de l'enquête au sein des services d'oncologie, d'hématologie et de radiothérapie de l'île. Enfin les résultats de l'enquête devront être diffusés vers les acteurs de santé et le public en partenariat avec l'Observatoire Régional de Santé. Le public visé par l'enquête sont les adultes entre 18 et 70 ans ayant terminé un traitement anti-cancéreux dans les 3 dernières années.

Entre mai et août 2019, 86 patients ont pu remplir le questionnaire en face à face avec des enquêteurs formés qui étaient aussi enseignants en APA. Les difficultés rencontrées dans la passation du questionnaire ont été une nouvelle fois collectées et analysées. L'enquête devrait se poursuivre jusqu'à fin 2020 avant d'envisager le traitement statistique des données.

Le projet d'enquête PASAPA-REPCA a déjà permis le travail de deux étudiants de Master 2 que j'ai encadré en 2019.

- Delphine Cauquil (2019)
« Etude des facteurs de récupération post-cancer : enquête PASAPA-REPCA »

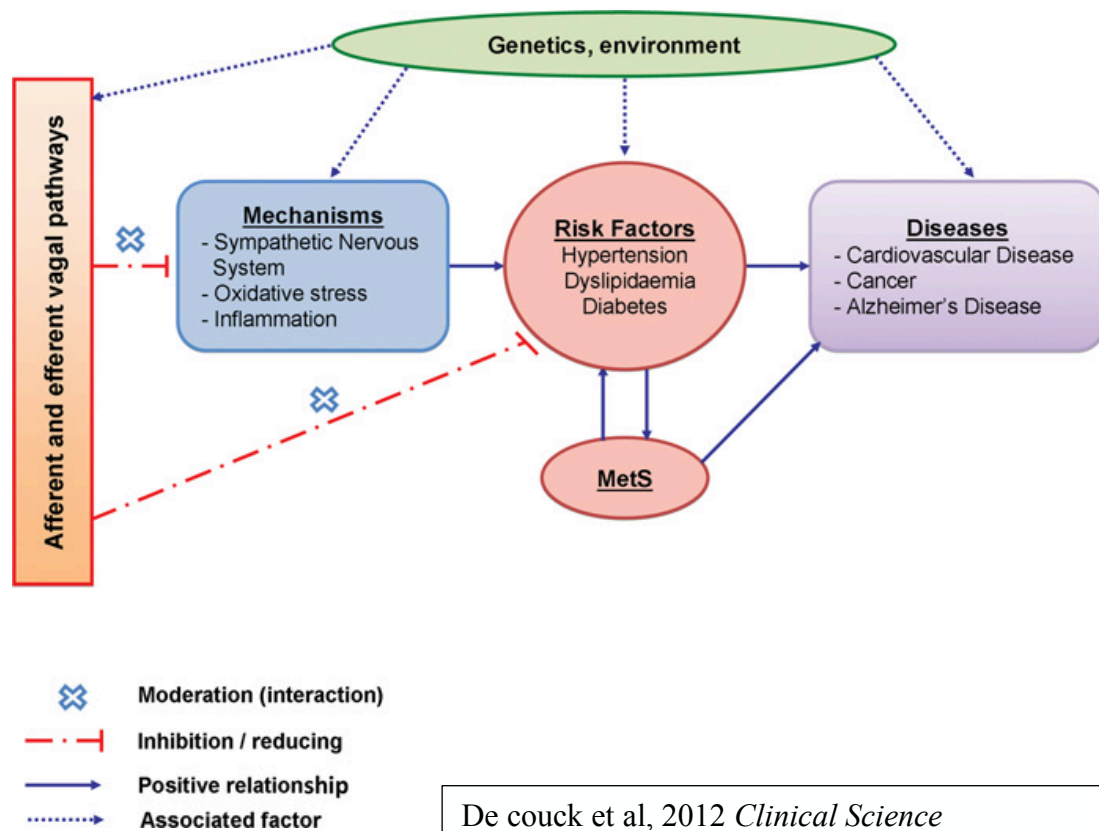
- Nicolas Clément (2019)
« Etude de la variabilité de la fréquence cardiaque comme indicateur de récupération post-cancer en lien avec l'activité physique »

V PERSPECTIVES ET CONCLUSION

V.1 STIMULATION DE L'ACTIVITE VAGALE ET EQUILIBRE DU SNA : ROLE DE LA SYNCHRONISATION DES RYTHMES AU COURS DE L'EXERCICE PHYSIQUE ?

Les recherches que je souhaite engager dans les années à venir s'intéressent à l'implication du SNA dans la restauration d'un équilibre psychophysiologique susceptible de favoriser la stabilisation de l'état de santé ou la récupération après une période de traitements.

En effet, l'altération de l'activité de sa branche parasympathique médiée par le nerf vague, représente un facteur de risque pour le développement ou l'exacerbation de nombreuses pathologies comprenant les maladies cardiovasculaires, les déficiences métaboliques ou le cancer. Un tonus vagal trop faible a été associé à l'apparition ou le développement de mécanismes physiopathologiques communs à toutes ces pathologies comme l'inflammation, les effets du stress oxydatif ou encore la sur-activation du système immunitaire ou du système sympathique^{99,148,186,187}. A l'inverse, l'augmentation de l'activité parasympathique pourrait être un facteur important de protection ou de restauration de l'équilibre physiologique. De couck et collaborateurs proposaient en 2012 un modèle intégré liant l'activité du nerf vague à la réduction du risque pathologique et à l'amélioration du pronostique dans l'évolution des pathologies cardiovasculaires, des cancers et de la maladie d'Alzheimer, via la modulation de leurs mécanismes étiologiques communs⁹⁹.



Les hypothèses présentées par le modèle s'appuient sur des études de corrélations entre l'activité vagale et l'évolution des facteurs de risque et pathologies cités et sur des études interventionnelles démontrant le rôle du nerf vague dans la modulation des trois mécanismes étiologiques. Parmi les études expérimentales suggérées pour tester le modèle, des essais contrôlés randomisés vérifiant les effets pronostiques de la stimulation du nerf vague par des méthodes de biofeedback ou par des médicaments, sont proposés.

Dans l'étude APACCHE, nous tentons d'optimiser l'amélioration du tonus vagal grâce à une intervention combinant un réentraînement physique adapté et un entraînement à la cohérence cardiaque. Le premier peut contribuer à l'amélioration de l'équilibre du SNA grâce à la stimulation que représente l'exercice physique ; le deuxième, réalisé au repos, utilise la respiration profonde à 0,1Hz pour amplifier la modulation du contrôle autonome sur le cœur grâce à la synchronisation des rythmes cardiaque et respiratoire, en résonance avec le baroréflexe. Parmi les critères secondaires de l'étude, la VFC et son analyse fréquentielle doit nous permettre de vérifier l'efficacité de l'intervention pour augmenter l'activité parasympathique. Dans le cadre de l'optimisation de programme d'APA, il serait intéressant par la suite d'identifier des modalités d'exercice physique permettant une stimulation optimale du système parasympathique. L'utilisation d'exercices intégrant une respiration profonde et lente serait une première piste logique. Le couplage entre rythme respiratoire et rythme cardiaque, responsable de l'Arythmie sinusale respiratoire (ASR), n'est cependant pas le seul phénomène de synchronisation décrit dans la littérature. Les couplages des rythmes locomoteur et respiratoire¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ ou encore locomoteur et cardiaque^{191,192} ont également été étudiés. Les bénéfices de ces couplages ont surtout été envisagés du point de vue de la performance physique, mettant ainsi en évidence la réduction de la consommation d'O₂ et la réduction du coût énergétique¹⁹³ ou encore l'optimisation de l'oxygénation tissulaire au cours de l'exercice¹⁹¹. Mais qu'en est-il des bénéfices potentiels sur la réactivité et l'équilibre du SNA ? Et existe-t-il des modalités d'exercice en terme d'intensité ou de rythmes qui permettent d'optimiser les effets physiologiques de ces couplages comme c'est le cas pour l'ASR ?

Si les mécanismes sous-jacents sont encore à confirmer chez l'Homme, chez l'animal, les réafférences somesthésiques de type III et IV semblent jouer un rôle important dans les couplages du rythme locomoteur et respiratoire d'une part, du rythme locomoteur et cardiaque d'autre part ; et ces afférences modifieraient les rythmes respiratoires et cardiaques par la modulation du système parasympathique^{194,192}. D'autres auteurs ont mis en évidence le rôle de l'hypothalamus dans le couplage locomotion-respiration pendant l'exercice^{195,196}. Enfin, la force du couplage entre les rythmes cardiaque et respiratoire (ASR) ou encore locomoteur et respiratoire diminuent lorsque le couplage cardio-locomoteur est présent¹⁹⁷, suggérant une interaction et/ou des voies communes pour ces différentes synchronisations.

La question se pose alors de savoir si une synchronisation volontaire de la locomotion et de la respiration aurait le même effet de découplage des rythmes locomoteur et cardiaque ou respiratoire et cardiaque ou si, au contraire, il existe un rythme ou un décalage de phase optimal pour lequel l'activité des 3 oscillateurs peut entrer en résonance et impacter favorablement la VFC et l'équilibre du SNA par un phénomène similaire à celui de la cohérence cardiaque?

Au-delà du mouvement cyclique de la locomotion, la synchronisation des mouvements sur le rythme respiratoire peut-elle aussi avoir un impact sur la VFC et, à terme, sur nos régulations physiologiques et/ou émotionnelles ?

Sur ces questions, plusieurs hypothèses peuvent être testées expérimentalement et pourront faire l'objet de futurs travaux d'étudiants en thèses. Afin de s'appuyer dans un premier temps sur les travaux déjà réalisés chez l'homme et considérant que la marche est l'activité physique la plus accessible et la plus recommandée aux patients, les premières études envisagées pourraient caractériser l'influence du couplage entre locomotion et respiration, sur le rythme cardiaque d'une part, et l'activité autonome d'autre part, à travers l'analyse de la VFC. Les hypothèses qui pourraient être testées sont les suivantes :

- Un niveau élevé de synchronisation entre le rythme respiratoire et le rythme locomoteur lors d'un exercice d'intensité modérée augmente l'amplitude de la VFC pendant et après l'exercice.
- La synchronisation des rythmes peut faire apparaître d'autres fréquences de résonance dans la modulation de la fréquence cardiaque lors de l'exercice faible à modéré.

Ces hypothèses pourront être testées chez des sujets sains dans un premier temps, à travers des protocoles expérimentaux utilisant des cadences de marche différentes avec ou sans synchronisation volontaire de la respiration.

Dans un deuxième temps, la synchronisation de mouvements ne dépendant pas d'un générateur de rythme sur une respiration ralentie autour de 6 cycles/minutes pourrait être utilisée pour vérifier un éventuel effet de résonance permettant d'amplifier ou de conserver les effets du couplage cardiorespiratoire et obtenir ainsi un impact sur la VFC similaire à celui obtenu en situation de cohérence cardiaque. Si cette hypothèse se vérifiait, on aurait alors peut-être identifié une caractéristique importante à privilégier dans les exercices physiques destinés à stimuler au mieux la réactivité du système nerveux parasymphatique.

V.2 LES GYMNASTIQUES TRADITIONNELLES CHINOISES : UNE PISTE POUR LA STIMULATION DE L'ACTIVITE VAGALE ?

Il existe depuis longtemps des pratiques physiques qui utilisent une respiration lente et profonde (rythme inférieur à 9 cycles/min et souvent proche des 6 cycles/min), sur laquelle se synchronise le rythme du mouvement. Dans les pratiques de gymnastique traditionnelle chinoise (Tai-chi ou Qigong)

pour évoquer cette étroite synchronisation, il est parfois dit que « la respiration conduit le mouvement ». Cette double caractéristique de la pratique (lenteur et synchronisation) est fondamentale dans cette discipline, quels que soient les formes et les enchaînements travaillés. Or ces pratiques sont traditionnellement utilisées comme des pratiques pour la santé, englobant l'équilibre physique et physiologique et l'équilibre psychique et émotionnel. C'est pourquoi l'idée initiale d'aller puiser dans l'expérience de cette discipline s'était imposée lorsque nous réfléchissions à un troisième bras de l'étude APACCHE.

La pratique du Qigong n'engage pas habituellement une dépense énergétique importante. Pour pouvoir comparer les effets d'un entraînement basé sur cette discipline à un programme d'activité physique adaptée plus classique, il faut pouvoir s'assurer que les deux interventions soient d'intensité comparable car l'intensité des exercices pourrait être un facteur confondant concernant l'impact de l'entraînement sur la VFC. D'autre part, la pratique du Qigong est assez spécifique et nécessite une période d'apprentissage et d'entraînement avant de trouver l'état de relâchement nécessaire, et d'affiner les ressentis et la synchronisation du mouvement et de la respiration. Tant que ces conditions ne sont pas remplies, il ne s'agit que de mouvements doux, engageant une faible intensité de travail et dont la valeur ajoutée par rapport à n'importe quelle autre gymnastique douce est discutable. De plus, l'attention portée à la respiration et la précision de cette synchronisation peuvent être largement enseignant-dépendantes tant les approches pédagogiques et les formes de pratique sont variées.

Pour étudier l'efficacité de ces pratiques en partant de l'hypothèse que la synchronisation de la respiration et du mouvement est l'un des mécanismes importants à mettre en jeu il paraît nécessaire de construire un programme d'exercices standards, respectant la consigne de la synchronisation mouvement-respiration et ne présentant pas d'enchaînement ni de mouvements trop complexes pour que ces mouvements puissent être rapidement maîtrisés par des participants novices. Le degré de synchronisation entre respiration et mouvement doit par ailleurs être monitoré.

Pour caractériser cet « exercice de santé », plusieurs questions doivent être posées :

- Quel est le niveau de dépense énergétique d'une séance d'exercices de type Qigong, réalisés en couplant mouvement et respiration lente autour de 0,1Hz?
- La synchronisation du mouvement et de la respiration sur ce rythme lent a-t-elle un impact aigu sur la modulation de l'activité vagale ? (Protocole expérimental RC)
- Quelle serait la cinétique d'optimisation des effets observés sur l'équilibre sympatho-vagale ? (protocole longitudinal – Effet de l'apprentissage)
- Quels sont les effets à moyen et long terme d'un entraînement type Qigong sur l'équilibre sympatho-vagal? (Essai RC à 3 ou 4 bras comparant un programme d'exercices type Qigong seul (QG) / un programme classique APA (APA) /QG+APA/ contrôle.)

Travailler sur ces questions de recherche nécessite également de s'interroger sur les bons outils d'acquisition et d'analyse des données.

- Si la VFC reste notre porte d'entrée vers l'activité du SNA et du tonus vagal, il paraît important d'éclaircir le problème de l'interprétation de l'analyse spectrale de la VFC lorsque le rythme respiratoire est imposé. L'expérimentation réalisée en marge de l'étude APACCHE sur les effets croisés de la fréquence respiratoire et de l'orthostatisme apportera des éléments de réponse ; mais d'autres expériences explorant une respiration ralentie mais non guidée seront peut-être nécessaire pour préciser l'implication de l'arythmie sinusale respiratoire dans cette condition.
- Il sera sans doute nécessaire d'utiliser d'autres outils d'analyse et de traitement du signal de la VFC mais également d'autres outils d'exploration de l'activité autonome si l'interprétation de la VFC seule se révélait insuffisante. Acquérir ces compétences supplémentaires sera l'un des objectifs d'un séjour de recherche réalisé au laboratoire SNA-EPIS de Saint-Etienne en 2020 dans le cadre d'un CRCT.
- Enfin, pour réaliser ces travaux sur la synchronisation des rythmes physiologiques et son impact sur l'équilibre du SNA, il manquait un outil permettant l'enregistrement synchronisé de l'activité cardiaque, respiratoire et kinesthésique, voire musculaire. Comme évoqué au chapitre II , ce besoin a donné naissance au projet Biosynchro qui est un projet R&D, impliquant toute l'équipe « ingénierie du sport et de la santé », et devant contribuer à plusieurs thématiques de recherche du laboratoire. J'ai porté ce projet dans sa première phase de développement.

V.3 LE PROJET BIOSYNCHRO

GENESE DU PROJET R&D

Le projet Biosynchro s'est construit sur un double objectif : Premièrement, développer un outil pour la recherche permettant de faire avancer les connaissances sur le couplage des rythmes physiologiques et de la motricité via le système nerveux central. Deuxièmement, développer un outil e-santé qui permette d'individualiser et de guider la pratique physique grâce à un biofeedback qui intègre la synchronisation des rythmes respiratoire, locomoteur et cardiaque.

LA SOLUTION TECHNOLOGIQUE

Nous souhaitons développer un capteur connecté à un téléphone ou à une tablette pour mesurer de manière simultanée l'activité physique et la fréquence cardiaque des personnes en continu et en

situation écologique. A terme, le capteur pourrait ressembler à une ceinture cardio-fréquence-mètre portée au niveau de la poitrine, intégrant également une centrale inertielle pour la mesure de l'activité physique. Des données vidéo pourront également être couplées au dispositif

Le développement d'une application pour la mesure, le traitement, l'affichage et le transfert des données fait également partie du projet. L'utilisateur pourra visualiser à travers des indicateurs simples (par exemple une échelle de couleur), un niveau de cohérence cardiaque ou le couplage entre les rythmes locomoteur et cardiorespiratoire. Les retours d'information donnés en direct par le capteur permettraient de modifier son activité motrice afin d'optimiser les indicateurs d'équilibre ou « de bonne pratique » basé sur le niveau de synchronisation des rythmes. Par ailleurs, le sujet et le médecin pourraient disposer des informations quotidiennes concernant la VFC et la pratique d'activité physique, qui représentent des marqueurs macroscopiques de l'état de santé du patient.

DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL E-SANTE

Il est évident que dans le développement de cet outil, **un processus itératif** devra être mis en place car l'outil développé pour la recherche devra permettre de réaliser les premières études dont les résultats permettront de définir les bonnes valeurs de l'indicateur d'équilibre.

A moyen terme, des patients pourraient ensuite être équipés du capteur connecté pendant les séances d'APA dans le but d'identifier parmi les activités proposées les modalités les plus propices à l'amélioration de la VFC, hors entraînement spécifique. Ce complément d'exploration préparerait ainsi les patients à la poursuite d'une activité physique bénéfique à leur santé et à leur qualité de vie sur le long terme et en toute autonomie. L'étude de l'impact de l'outil sur l'intériorisation des sensations apportées par la synchronisation des rythmes biomécaniques et physiologiques permettrait d'identifier la meilleure procédure d'individualisation de l'activité physique.

Sur le long terme, cette procédure pourrait être incluse dans un programme d'éducation thérapeutique systématique des patients atteints d'une maladie chronique (étude interventionnelle).

Le développement du capteur BioSynchro est donc la première étape vers la mise en place d'un dispositif permettant à chaque patient de s'approprier une pratique physique régulière personnalisée, qui pourra d'une part être optimisée en tant que soin de support sur le long terme, d'autre part s'exercer en dehors de toute contrainte de lieu ou d'horaire.

CONCLUSION

Ce manuscrit présente pour l'essentiel les recherches auxquelles j'ai participé ou que j'ai co-encadrées ou codirigées depuis 2009, date à laquelle j'ai progressivement orienté mes thématiques vers l'optimisation de programmes d'activité physique adaptée pour des patients atteints de maladies chroniques.

Les travaux sur le réentraînement des patients cardiaques ont permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'un programme de réentraînement intermittent de haute intensité pour améliorer la capacité aérobie. De même un programme de réadaptation comprenant un protocole de réentraînement à la marche proposé chez les patients diabétiques souffrant d'AOMI s'est révélé intéressant pour améliorer les paramètres hémodynamiques, l'équilibre glycémique et la capacité physique fonctionnelle sans que l'on puisse attribuer définitivement ce résultat au programme de marche ou aux autres éléments du programme de réadaptation.

Dans le contexte de la prise en charge pluridisciplinaire de la réadaptation cardiaque et respiratoire, j'ai eu l'occasions d'ouvrir ma réflexion sur les facteurs déterminants d'un retour durable à l'équilibre physiologique. De même, les travaux réalisés autour du réentraînement des patients obèses ou diabétiques de type 2 ont alimenté ma réflexion sur ce qui détermine l'installation de la pathologie chronique ou le développement des risques pathologiques associés et des complications.

Les différentes modalités de réentraînement proposés visent à améliorer une capacité fonctionnelle, ou un symptôme ou encore un marqueur de risque. Dans de nombreuses études, dont celles présentées ici, un programme d'activité physique adapté « réussi » permet en général d'améliorer plusieurs marqueurs de risque pathologiques, en plus des capacités fonctionnelles. Face à ce constat, il semble intéressant d'axer, au moins en partie, l'évaluation et l'optimisation des interventions en APA sur le rétablissement fonctionnel des grands systèmes de régulation homéostatiques comme le système nerveux autonome. L'équilibre et la réactivité du SNA pourrait en effet être un préalable à toute amélioration durable de la santé dans ses dimensions physiologiques, comme dans ses dimensions psychologiques. Le modèle proposé par De Couk, Mravec et Gidron en 2012 peut à cet égard servir de base pour tester l'efficacité d'interventions en APA conçues pour stimuler l'activité vagale sensée être anormalement faible chez les patients atteints de maladies chroniques. Ces interventions en APA pourraient se baser sur des exercices favorisant la synchronisation des rythmes cardiorespiratoires et le rythme du mouvement. Les modalités d'exercice permettant cette synchronisation des rythmes restent à caractériser et leur efficacité sur la stimulation vagale reste à prouver.

Les perspectives de direction de recherche à court terme comprennent d'une part la finalisation de l'étude APACCHE et de son étude ancillaire, d'autre part la réalisation de l'enquête PASAPA-REPCA à plus grande échelle.

Le projet Biosynchro, démarré en 2018 sera également une priorité car le développement de cet outil permettra les futures recherches sur la synchronisation des rythmes physiologiques et son impact sur l'équilibre du SNA. Comme évoqué ci-dessus, ce dernier thème pourra donner lieu à de nombreux travaux intermédiaires qui seront autant d'occasion de construire des projets de mémoire de master ou de thèse.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A, et al. Evidence of an Early Physical Activity Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(10):1611-1617.e2. doi:10.1016/j.apmr.2011.05.012
2. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy Men and Women. *JAMA.* 1989;262(17):2395-2401. doi:10.1001/jama.1989.03430170057028
3. Ross LM, Porter RR, Durstine JL. High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *J Sport Health Sci.* 2016;5(2):139-144. doi:10.1016/j.jshs.2016.04.005
4. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(6):725-740.
5. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *Am J Prev Med.* 2011;41(2):207-215.
6. de Rezende LFM, Lopes MR, Rey-Lopez JP, Matsudo VKR, do Carmo Luiz O. Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. *PloS One.* 2014;9(8):e105620.
7. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychol Bull.* 2008;134(6):829.
8. Steptoe A. Invited review: The links between stress and illness. *J Psychosom Res.* 1991;35(6):633-644.
9. Backé E-M, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(1):67-79.
10. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20(4):537-544. doi:10.2337/diacare.20.4.537
11. Cohen-Solal A. *Guide Pratique de l'insuffisance Cardiaque.* (DEPRECIATED); 2000.
12. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.*

2001;161(7):996–1002.

13. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442–463.
14. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2001;22(2):125-135. doi:10.1053/euhj.2000.2440
15. 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(16):1521–1528.
16. Collaborative E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*. 2004;328(7433):189.
17. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(14):1439–1450.
18. Tabet J-Y, Meurin P, Beauvais F, et al. Absence of exercise capacity improvement after exercise training program: a strong prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(4):220–226.
19. Tabet J-Y, Meurin P, Driss AB, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(10):721–730.
20. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1797–1805.
21. Giallauria F, Lorenzo AD, Pilerici F, et al. Reduction of N terminal-pro-brain (B-type) natriuretic peptide levels with exercise-based cardiac rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):625–632.
22. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L. 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(5):554–559.
23. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, 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(23):3095–3101.
24. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1101–1106.
25. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior Cardiovascular Effect Of Aerobic Interval-training Versus Moderate Continuous Training In Elderly Heart Failure Patients: 651May 31 8: 15 AM-8: 30 AM. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(5):S32.
26. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(4):579–589.
27. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(1):R264–R272.
28. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(3):306-312.
29. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102

30. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):29.
31. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(3):216–222.
32. Warburton DER, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1080-1084. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.063
33. 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(5):734-741. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.021
34. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
35. De Backer IC, Schep G, Hoogeveen A, Vreugdenhil G, Kester AD, van Breda E. Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(5):610-616. doi:10.1016/j.apmr.2007.02.013
36. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO. Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1981;64(6):1116–1124.
37. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1361-1365. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.016
38. Juneau M, Hayami D, Gayda M, Lacroix S, Nigam A. Provocative issues in heart disease prevention. *Can J Cardiol*. 2014;30(12 Suppl):S401-409. doi:10.1016/j.cjca.2014.09.014
39. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919-923.
40. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):99–105.
41. Kugler J, Seelbach H, Krüskemper GM. Effects of rehabilitation exercise programmes on anxiety and depression in coronary patients: A meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 1994;33(3):401–410.
42. Moholdt T, Madssen E, Rognmo Ø, Aamot IL. The higher the better? Interval training intensity in coronary heart disease. *J Sci Med Sport*. 2014;17(5):506-510. doi:10.1016/j.jsams.2013.07.007
43. Smart NA, Steele M. A Comparison of 16 Weeks of Continuous vs Intermittent Exercise Training in Chronic Heart Failure Patients: continuous vs intermittent exercise training in heart failure patients. *Congest Heart Fail*. 2012;18(4):205-211. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00274.x
44. Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):95-105. doi:10.1007/s10741-012-9333-z
45. 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(6):319-332. doi:10.1016/j.scispo.2011.09.007

46. Normandin E, Nigam A, Meyer P, et al. Acute Responses to Intermittent and Continuous Exercise in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2013;29(4):466-471. doi:10.1016/j.cjca.2012.07.001
47. Lavoinne A, Cauliez B. [Cardiac troponin I and T: specific biomarkers of cardiomyocyte]. *Rev Med Interne*. 2004;25(2):115-123. doi:10.1016/s0248-8663(03)00218-2
48. Bertinchant JP. [Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97(9):881-888.
49. Carré F. [Cardiovascular benefits and hazard of physical practice]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51(6):351-356.
50. Finet G, Rioufol G, Ohayon J. La plaque d'athérosclérose coronaire et l'exercice physique. *Arch Mal Coeur Vaiss-Prat*. 2011;2011(199):9-14.
51. Guiraud T, Labrunee M, Gayda M, Juneau M, Gremeaux V. Non-pharmacological strategies in cardiovascular prevention: 2011 highlights. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012;55(5):342-374. doi:10.1016/j.rehab.2012.03.005
52. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. doi:10.1056/NEJM199807233390404
53. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised Exercise Versus Primary Stenting for Claudication Resulting From Aortoiliac Peripheral Artery Disease: Six-Month Outcomes From the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) Study. *Circulation*. 2012;125(1):130-139. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075770
54. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 1990;81(2):602-609. doi:10.1161/01.CIR.81.2.602
55. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Treadmill Exercise and Resistance Training in Patients With Peripheral Arterial Disease With and Without Intermittent Claudication: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(2):165. doi:10.1001/jama.2008.962
56. Mourot L, Boussuges A, Campo P, Maunier S, Debussche X, Blanc P. Cardiovascular rehabilitation increase arterial compliance in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(2):138-144. doi:10.1016/j.diabres.2009.02.001
57. Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM, Candel MJ, Prins MH, Teijink JA. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis. *J Vasc Surg*. 2009;50(2):322-329.
58. 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;9:1603-1610. doi:10.2147/PPA.S90942
59. Ferrier S, Blanchard CM, Vallis M, Giacomantonio N. Behavioural interventions to increase the physical activity of cardiac patients: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):15-32. doi:10.1097/HJR.0b013e32833ace0e
60. Guiraud T, Labrunee M, Granger R, Pathak A, Gremeaux V. Telephone support oriented by accelerometer measurements enhances adherence to physical activity recommendations in non-compliant patients after a cardiac rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;Supplement 1(57):e293-e294. doi:10.1016/j.rehab.2014.03.1067
61. Kaminsky LA, Jones J, Riggin K, Strath SJ. A pedometer-based physical activity intervention for patients entering a maintenance cardiac rehabilitation program: a pilot study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(2):73-79. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2013.03.03

62. Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T, Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M. The influence of physical rehabilitation on arterial compliance in patients after myocardial infarction. *Cardiol J*. 2007;14(4):366-371.
63. Gremeaux V, Lemoine Y, Fargeot A, et al. The Dijon Physical Activity Score: reproducibility and correlations with physical fitness in patients with coronary artery disease. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeducation Fonct Readaptation Med Phys*. 2008;51(5):366-378. doi:10.1016/j.annrmp.2008.05.003
64. Agarwal SK. Evidence Based Cardiovascular Benefits of Yoga. :17.
65. Stauber S, Schmid J-P, Saner H, et al. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease. *Behav Med*. 2013;39(4):122–128.
66. Pan L, Yan J, Guo Y, Yan J. Effects of Tai Chi training on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):316–323.
67. Zaccaro A, Piarulli A, Laurino M, et al. How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Front Hum Neurosci*. 2018;12. doi:10.3389/fnhum.2018.00353
68. Noble DJ, Hochman S. Hypothesis: Pulmonary Afferent Activity Patterns During Slow, Deep Breathing Contribute to the Neural Induction of Physiological Relaxation. *Front Physiol*. 2019;10. doi:10.3389/fphys.2019.01176
69. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism*. 1994;43(7):814-818. doi:10.1016/0026-0495(94)90259-3
70. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes* 2005. 2008;32(4):684-691. doi:10.1038/sj.ijo.0803781
71. Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(11):1863-1872. doi:10.1249/MSS.0b013e3181801d40
72. Whyte LJ, Gill JMR, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*. 2010;59(10):1421-1428. doi:10.1016/j.metabol.2010.01.002
73. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes*. 2011;2011:868305. doi:10.1155/2011/868305
74. Maurie J, Brun J-F, Jean E, Romain A-J, Mercier J. Comparison of Square-Wave Endurance Exercise Test (SWEET) training and endurance training targeted at the level of maximal lipid oxidation in type 2 diabetics. *Sci Sports*. 2011;26(2):92–96.
75. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther*. 1996;18(6):1006-1035; discussion 1005.
76. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e82853. doi:10.1371/journal.pone.0082853
77. Manthou E, Gill JM, Malkova D. Effect of exercise programs with aerobic exercise sessions of similar intensity but different frequency and duration on health-related measures in overweight women. *J Phys Act Health*. 2015;12(1):80-86. doi:10.1123/jpah.2013-0047
78. Verheggen RJHM, Maessen MFH, Green DJ, Hermus ARMM, Hopman MTE, Thijssen DHT. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet:

- distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2016;17(8):664-690. doi:10.1111/obr.12406
79. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care.* 2010;33(12):e147-167. doi:10.2337/dc10-9990
80. LaMonte Michael J., Barlow Carolyn E., Jurca Radim, Kampert James B., Church Timothy S., Blair Steven N. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2005;112(4):505-512. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503805
81. Finley CE, LaMonte MJ, Waslien CI, Barlow CE, Blair SN, Nichaman MZ. Cardiorespiratory fitness, macronutrient intake, and the metabolic syndrome: the Aerobics Center Longitudinal Study. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(5):673-679.
82. Orakzai RH, Orakzai SH, Nasir K, et al. Association of increased cardiorespiratory fitness with low risk for clustering of metabolic syndrome components in asymptomatic men. *Arch Med Res.* 2006;37(4):522-528. doi:10.1016/j.arcmed.2005.08.004
83. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(11):1849-1855. doi:10.1249/01.mss.0000175865.17614.74
84. Hansen BH, Holme I, Anderssen SA, Kolle E. Patterns of Objectively Measured Physical Activity in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals (20-85 Years): A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE.* 2013;8(1):e53044. doi:10.1371/journal.pone.0053044
85. DeLany JP, Kelley DE, Hames KC, Jakicic JM, Goodpaster BH. High energy expenditure masks low physical activity in obesity. *Int J Obes.* 2013;37(7):1006-1011. doi:10.1038/ijo.2012.172
86. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care.* 2007;30(2):203-209. doi:10.2337/dc06-1128
87. Mattsson E, Larsson UE, Rössner S. Is walking for exercise too exhausting for obese women? *Int J Obes.* 1997;21(5):380.
88. Colley RC, Hills AP, King NA, Byrne NM. Exercise-induced energy expenditure: implications for exercise prescription and obesity. *Patient Educ Couns.* 2010;79(3):327-332.
89. Peyrot N, Thivel D, Isacco L, Morin J-B, Duche P, Belli A. Do mechanical gait parameters explain the higher metabolic cost of walking in obese adolescents? *J Appl Physiol.* 2009;106(6):1763-1770.
90. Peyrot N, Morin J-B, Thivel D, et al. Mechanical work and metabolic cost of walking after weight loss in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(10):1914-1922.
91. Peyrot N, Thivel D, Isacco L, Morin J-B, Belli A, Duche P. Why does walking economy improve after weight loss in obese adolescents? *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(4):659-665.
92. LaRoche DP, Kralian RJ, Millett ED. Fat mass limits lower-extremity relative strength and maximal walking performance in older women. *J Electromyogr Kinesiol.* 2011;21(5):754-761.
93. Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, et al. Resistance training conserves fat-free mass and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity.* 2008;16(5):1045-1051.
94. Hunter GR, Fisher G, Neumeier WH, Carter SJ, Plaisance EP. Exercise training and energy expenditure following weight loss. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(9):1950.
95. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci.* 2008;115(9):283-293.

96. Lecerf J-M. Stress et obésité. *Nutr Clin Métabolisme*. 2006;20(2):99–107.
97. Pliquett RU, Fasshauer M, Blüher M, Paschke R. Neurohumoral stimulation in type-2-diabetes as an emerging disease concept. *Cardiovasc Diabetol*. 2004;3(1):4.
98. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes*. 2000;24(S2):S47.
99. De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci*. 2012;122(7):323–328.
100. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MAF, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport*. 2012;15(1):25-31. doi:10.1016/j.jsams.2011.04.005
101. Duclos M, Oppert J-M, Verges B, et al. Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):205–216.
102. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2002;93(2):788-796. doi:10.1152/jappphysiol.01219.2001
103. Manders RJF, Van Dijk J-WM, van Loon LJC. Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):219-225. doi:10.1249/MSS.0b013e3181b3b16d
104. McGavock JM, Eves ND, Mandic S, Glenn NM, Quinney HA, Haykowsky MJ. The role of exercise in the treatment of cardiovascular disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Sports Med*. 2004;34(1):27–48.
105. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*. 2001;286(10):1218–1227.
106. Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Vlahovic P, Tasic I, Stefanovic V. A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2006;32(6):583–590.
107. Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3). doi:10.1002/14651858.CD002968.pub2
108. Röhling M, Herder C, Roden M, Stemper T, Müssig K. Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(8):487-494. doi:10.1055/s-0042-106293
109. Huang X-L, Pan J-H, Chen D, Chen J, Chen F, Hu T-T. Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2016;27:37-47. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.016
110. Mourier A, Gautier J-F, De Kerviler E, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM: effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*. 1997;20(3):385–391.
111. Gay JL, Buchner DM, Schmidt MD. Dose-response association of physical activity with HbA1c: Intensity and bout length. *Prev Med*. 2016;86:58-63. doi:10.1016/j.ypmed.2016.01.008
112. Perri MG, Anton SD, Durning PE, et al. Adherence to exercise prescriptions: Effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol*. 2002;21(5):452-458. doi:10.1037/0278-6133.21.5.452

113. Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Martinez-Salazar C, et al. Low-volume high-intensity interval training as a therapy for type 2 diabetes. *Int J Sports Med*. 2016;37(09):723–729.
114. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942–961.
115. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al. Effect of high-versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PLoS One*. 2012;7(11):e49297.
116. Black LE, Swan PD, Alvar BA. Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *J Strength Cond Res*. 2010;24(4):1109–1116.
117. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335–2341.
118. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729–1736.
119. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care*. 2004;27(3):841–842.
120. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357. doi:10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005
121. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes : A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(20):2253-2262. doi:10.1001/jama.2010.1710
122. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of Exercise on Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1228-1237. doi:10.2337/dc10-1881
123. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(17):1790–1799.
124. Fitzcharles MA, Duby S, Waddell RW, Banks E, Karsh J. Limitation of joint mobility (cheiroarthropathy) in adult noninsulin-dependent diabetic patients. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(2):251–254.
125. Shubrook JH, Johnson AW. An osteopathic approach to type 2 diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(9):531–537.
126. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance Exercise Versus Aerobic Exercise for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2014;44(4):487-499. doi:10.1007/s40279-013-0128-8
127. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014;5:1040.
128. Zalewski P, Słomko J, Zawadka-Kunikowska M. Autonomic dysfunction and chronic disease. *Br Med Bull*. 2018.
129. Arab C, Dias DPM, Barbosa RT de A, et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:57-68. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.02.018
130. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an

elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878–883.

131. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46–61.
132. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374.
133. Thayer JF, Sternberg E. Beyond Heart Rate Variability: Vagal Regulation of Allostatic Systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088(1):361-372. doi:10.1196/annals.1366.014
134. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
135. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1137-1147. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.005
136. Zhou X, Ma Z, Zhang L, et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;89:20-25. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.08.004
137. Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(8):69. doi:10.1007/s11886-018-1010-y
138. Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: a neuroimaging meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016;79(5):709–716.
139. Beissner F, Meissner K, Bär K-J, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*. 2013;33(25):10503–10511.
140. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
141. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998;98(6):547–555.
142. Soares-Miranda L, Sandercock G, Vale S, et al. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):363-369. doi:10.1002/dmrr.2281
143. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon J-D, Regnard J. Quantitative Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(1):79-87. doi:10.1007/s00421-003-0917-0
144. Pichot V, Roche F, Gaspoz J-M, et al. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(10):1729-1736. doi:10.1097/00005768-200010000-00011
145. Schmitt L, Regnard J, Desmarests M, et al. Fatigue Shifts and Scatters Heart Rate Variability in Elite Endurance Athletes. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e71588. doi:10.1371/journal.pone.0071588
146. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(3):281–9.
147. 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 Research International*. doi:10.1155/2015/591708
148. Besnier F, Labrunée M, Richard L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial. *Ann Phys*

Rehabil Med. 2019;62(5):321-328. doi:10.1016/j.rehab.2019.06.013

149. Niederer D, Vogt L, Thiel C, et al. Exercise Effects on HRV in Cancer Patients. *Int J Sports Med.* 2012;34(01):68-73. doi:10.1055/s-0032-1314816
150. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes JP, Merellano-Navarro E, Gusi N. Physical Exercise Improves Heart Rate Variability in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):110. doi:10.1007/s11892-017-0941-9
151. Sin PYW, Galletly DC, Tzeng YC. Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(5):H1588-1599. doi:10.1152/ajpheart.00036.2010
152. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol.* 2014;5. doi:10.3389/fpsyg.2014.00756
153. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant Frequency Biofeedback Training to Increase Cardiac Variability: Rationale and Manual for Training. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2000;25(3):177-191. doi:10.1023/A:1009554825745
154. McCraty R, Zayas MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Front Psychol.* 2014;5. doi:10.3389/fpsyg.2014.01090
155. Gevirtz R. The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback: Evidence-Based Applications. *Biofeedback.* 2013;41(3):110-120. doi:10.5298/1081-5937-41.3.01
156. Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, et al. Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training. *Biofeedback.* 2013;41(3):98-109. doi:10.5298/1081-5937-41.3.08
157. Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2017;47(15):2578–2586.
158. van Haren IEPM, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NMA, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MWG. Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther.* 2013;93(4):514-528. doi:10.2522/ptj.20120181
159. Wiskemann J. Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2013;10(1):15-18. doi:10.1007/s11556-012-0116-2
160. Wu H-S, Harden JK. Symptom Burden and Quality of Life in Survivorship: A Review of the Literature. *Cancer Nurs.* 2015;38(1):E29-E54. doi:10.1097/NCC.0000000000000135
161. Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):473-482. doi:10.1038/bmt.2011.107
162. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Haematological Malignancies Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* November 2014. doi:10.1002/14651858.CD009075.pub2
163. Lemerrier L, Bernard P, Delmotte J, Vincent L, Cartron G, Ninot G. Bénéfices des activités physiques adaptées au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : étude de faisabilité. *Oncologie.* 2015;17(1):47-56. doi:10.1007/s10269-015-2486-3
164. Knols RH, Bruin ED de, Uebelhart D, et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(9):1245-1255. doi:10.1038/bmt.2010.288
165. Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing

- hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):321-329. doi:10.1038/sj.bmt.1705917
166. Cooley ME, Siefert ML. Assessment of Multiple Co-Occurring Cancer Symptoms in the Clinical Setting. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(4):361-372. doi:10.1016/j.soncn.2016.08.003
167. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology*. 2001;10(1):19-28. doi:10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::AID-PON501>3.0.CO;2-6
168. Baker F, Zabora J, Polland A, Wingard J. Reintegration After Bone Marrow Transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7(4):190-197. doi:10.1046/j.1523-5394.1999.74005.x
169. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors: *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
170. Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):682-690. doi:10.1016/j.ctrv.2013.01.001
171. Courneya KS. Exercise in Cancer Survivors: An Overview of Research: *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(11):1846-1852. doi:10.1249/01.MSS.0000093622.41587.B6
172. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow: *Psychosom Med*. 2003;65(5):796-805. doi:10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19
173. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):747-756. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
174. Blanc KL, Ringden O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003;88(9):1044-1052.
175. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017;08. doi:10.3389/fpsyg.2017.00213
176. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol*. 2016;7. doi:10.3389/fphys.2016.00557
177. Rikli RE, Jones CJ. Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *J Aging Phys Act*. 1999;7(2):129-161. doi:10.1123/japa.7.2.129
178. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Nine Country Reliability and Validity Study. *J Phys Act Health*. 2009;6(6):790-804. doi:10.1123/jpah.6.6.790
179. van der Zwan JE, de Vente W, Huizink AC, Bögels SM, de Bruin EI. Physical Activity, Mindfulness Meditation, or Heart Rate Variability Biofeedback for Stress Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2015;40(4):257-268. doi:10.1007/s10484-015-9293-x
180. de Bruin EI, van der Zwan JE, Bögels SM. A RCT Comparing Daily Mindfulness Meditations, Biofeedback Exercises, and Daily Physical Exercise on Attention Control, Executive Functioning, Mindful Awareness, Self-Compassion, and Worrying in Stressed Young Adults. *Mindfulness*. 2016;7(5):1182-1192. doi:10.1007/s12671-016-0561-5
181. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. 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. 1996;93(5):1043-1065. doi:10.1161/

182. Song H-S, Lehrer PM. The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2003;28(1):13-23. doi:10.1023/A:1022312815649
183. Giardino ND, Glenny RW, Borson S, Chan L. Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2003;284(5):H1585-H1591. doi:10.1152/ajpheart.00893.2002
184. Tzeng YC, Larsen PD, Galletly DC. Effects of hypercapnia and hypoxemia on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2007;292(5):H2397-H2407. doi:10.1152/ajpheart.00817.2006
185. Larsen PD, Tzeng YC, Sin PYW, Galletly DC. Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;174(1-2):111-118. doi:10.1016/j.resp.2010.04.021
186. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, et al. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2008;77(4):713-721. doi:10.1093/cvr/cvm092
187. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):418-428. doi:10.1038/nri2566
188. Bernasconi P, Kohl J. Analysis of co-ordination between breathing and exercise rhythms in man. *J Physiol*. 1993;471(1):693-706. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019923
189. Lee H, Banzett R. Mechanical Links Between Locomotion and Breathing: Can You Breathe With Your Legs? *Physiology*. 1997;12(6):273-278. doi:10.1152/physiologyonline.1997.12.6.273
190. Hoffmann CP, Torregrosa G, Bardy BG. Sound stabilizes locomotor-respiratory coupling and reduces energy cost. *PLoS One*. 2012;7(9):e45206. doi:10.1371/journal.pone.0045206
191. Kirby RL, Nugent ST, Marlow RW, MacLeod DA, Marble AE. Coupling of cardiac and locomotor rhythms. *J Appl Physiol*. 1989;66(1):323-329.
192. Niizeki K, Saitoh T. Cardiolocomotor phase synchronization during rhythmic exercise. *J Phys Fit Sports Med*. 2014;3(1):11-20. doi:10.7600/jpfsm.3.11
193. Stickford ASL, Stickford JL. Ventilation and Locomotion in Humans: Mechanisms, Implications, and Perturbations to the Coupling of These Two Rhythms. *Springer Sci Rev*. 2014;2(1-2):95-118. doi:10.1007/s40362-014-0020-4
194. Morin D, Viala D. Coordinations of Locomotor and Respiratory Rhythms In Vitro Are Critically Dependent on Hindlimb Sensory Inputs. *J Neurosci*. 2002;22(11):4756-4765. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-11-04756.2002
195. Eldridge FL, Millhorn DE, Waldrop TG. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science*. 1981;211(4484):844-846. doi:10.1126/science.7466362
196. Hoff HE, Schuhmann RE, Coles SK. The site of the integration of muscular activity and respiration. *J Neurosci Res*. 1983;10(1):1-8. doi:10.1002/jnr.490100102
197. Niizeki K, Kawahara K, Miyamoto Y. Interaction among cardiac, respiratory, and locomotor rhythms during cardiolocomotor synchronization. *J Appl Physiol*. 1993;75(4):1815-1821. doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1815