

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Marc LABRUNEE

le 21 septembre 2015

Titre :

Modulation du Système Nerveux Autonome par les techniques non pharmacologiques: application dans l'insuffisance cardiaque chronique systolique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Physiopathologie

Unité de recherche :

INSERM U 1048 Equipe 8

Directeur/trice(s) de Thèse :

Pr Atul PATHAK

Jury :

Pr François CARRE , rapporteur

Pr Nicolas LAMBLIN , rapporteur

Pr Michel GALINIER , examinateur

Pr GREMEAUX Vincent , examinateur

Pr SENARD Jean-Michel , examinateur

REMERCIEMENTS

Aux Professeurs Francois CARRE et Nicolas LAMBLIN qui ont accepté d'être rapporteur de ma thèse et qui apportent toute leur expertise vis-à-vis de ce travail.

Au Pr Jean Michel SENARD qui m'a accueilli dans son équipe de recherche dès mon master 2 et dont j'apprécie au quotidien ses qualités humaines et sa rigueur scientifique qui apportent un soutien considérable à nos projets.

Au Pr Michel GALINIER, à l'origine de ma formation dans le domaine cardio-vasculaire que j'essaie au quotidien de mettre à profit dans le domaine de la réadaptation cardiovasculaire. Cette thèse vous est dédiée en remerciement de votre soutien durant toutes ces années.

Au Pr Vincent GREMEAUX, qui me fait l'honneur de juger mon travail. Tu es pour moi comme un grand frère qui m'a aidé à développer mes idées dans ce domaine. Sois en remercié vivement. J'espère que nous pourrons continuer nos projets ensemble.

Au Pr Atul PATHAK, qui m'a accepté de m'encadrer durant ces années de master et de thèse. Tes qualités scientifiques et humaines m'ont permis d'arriver au bout de ce travail. Merci pour ton soutien infailible et ton amitié. J'ai beaucoup appris à tes côtés. J'espère que nous continuerons à collaborer sur des projets de recherche à l'avenir.

Au Dr Thibaut GUIRAUD, partenaire de longue date sur de multiples projets ici et ailleurs. Je ne pensais pas lorsque nous étions au pupitre de l'harmonie de Bagnères de bigorre, que nous mènerions conjointement plusieurs projets de recherche 15 ans plus tard ! Merci de m'avoir aidé sur la conception des projets et rendu possible leur mise en place notamment pour ceux impliquant la Clinique de Saint-orens. Merci pour ton amitiés et tes qualités de manager qui nous font avancer au quotidien et qui m'ont beaucoup appris.

Au Dr Fabien DESPAS, qui m'a appris la Microneurographie et bien d'autres choses encore ! Ton amitié est très importante pour moi et ma famille. Je sais que nous avons encore du travail pour finir de publier les résultats des protocoles passés...j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble à l'avenir.

Au Pr Philippe MARQUE, qui m'a formé dans le domaine de la MPR et qui est à l'origine de l'idée de l'étude EMSICA. Soit assuré de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

A tous les médecins qui travaillent à mes côtés au CHU de Toulouse mais également ceux de la Clinique Saint-orens pour leur collaboration.

A tous les membres de l'équipe 8 de l'INSERM U1048 pour leur amitié et leur aide. Bon courage à Florent qui poursuit ce domaine de recherche à nos côtés

A ma famille qui m'entoure et m'aide au quotidien et sans qui rien n'a de sens.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	1
AVANT PROPOS	2
INTRODUCTION	3
DETERMINANTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE.....	4
A. GENERALITES SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE.....	4
B. REGULATION CARDIO-VASCULAIRE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME CHEZ L'HOMME	5
a. <i>Chez le sujet sain</i>	6
i. Le système nerveux végétatif cardiovasculaire	8
1. Les centres végétatifs cardio-vasculaires	8
2. Les efférences sympathiques	9
3. Les efférences parasympathiques.....	9
4. Les Afférences végétatives	9
ii. Fonctionnement.....	10
b. <i>Chez l'insuffisant cardiaque chronique</i>	12
i. Mécanismes physiopathologiques de l'hyperactivité sympathique.....	12
ii. Le Baroréflexe dans l'insuffisance cardiaque :	14
iii. Les réflexes cardio-pulmonaires dans l'insuffisance cardiaque	15
iv. Les chémoréflexe dans l'insuffisance cardiaque	16
v. Les réflexes musculaires (ou ergoréflexes) dans l'insuffisance cardiaque	17
vi. Défaut de compensation du système parasympathique.....	17
vii. Rôle des comorbidités dans les dysfonctions du SNA	18
1. Insuffisance rénale	19
2. Le syndrome Cardio-Rénal Anémique (CRA)	19
3. Troubles du contrôle respiratoire durant le sommeil	20
4. La sédentarité.....	21
5. Autres facteurs	21
C. METHODES D'EVALUATION DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF CARDIOVASCULAIRE	23
a. <i>Méthodes d'évaluation indirectes</i>	23
i. La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC).....	23
ii. Le baroréflexe	25
iii. La scintigraphie cardiaque au MIBG.....	26
iv. Mesure de la concentration en catécholamines circulantes	26
b. <i>Méthode directe d'évaluation du SNS : Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA)</i>	27
i. Principes de la technique	27
ii. Protocole d'enregistrement de la MSNA.....	29
iii. Qualité métrologique de la mesure	30
MODULATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME PAR LES TECHNIQUES NON PHARMACOLOGIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	31
A. ROLE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME AU COURS DE L'EXERCICE PHYSIQUE	31
a. <i>Réponses aiguës à l'exercice physique chez le sujet sain</i>	31
i. La commande centrale	32
ii. Le baroréflexe	33
iii. Le chémoréflexe.....	34
iv. L'ergoréflexe	34
v. Evolution du SNA à l'arrêt de l'exercice	35
b. <i>Réponses aiguës à l'exercice physique chez l'insuffisant cardiaque</i>	35
i. Limitation d'origine cardiaque	36
ii. Limitation d'origine périphérique	36

iii.	Rôle des réflexes du SNA durant l'exercice chez l'insuffisant cardiaque.....	37
1.	La commande centrale.....	37
2.	Le baroréflexe.....	38
3.	Le chémoréflexe.....	38
4.	L'ergoréflexe.....	38
B.	TECHNIQUES REEDUCATIVES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : IMPACT SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME.....	39
a.	<i>Origine du concept de réadaptation cardiovasculaire dans l'insuffisance cardiaque</i>	39
b.	<i>Efficacité de la prise en charge rééducative</i>	40
c.	<i>Modalités des programmes de réadaptation cardiaque</i>	42
i.	Le réentraînement aérobie : essor de l'exercice intermittent à haute intensité.....	42
ii.	Le renforcement musculaire périphérique.....	46
iii.	Le renforcement musculaire diaphragmatique.....	46
iv.	Les techniques de relaxation.....	47
v.	L'électromyostimulation basse fréquence des membres inférieurs.....	48
	Principes de l'EMS.....	48
	Synthèse des études sur l'EMS chez l'insuffisant cardiaque.....	49
C.	AUTRES TECHNIQUES NON PHARMACOLOGIQUES.....	53
a.	<i>Resynchronisation cardiaque</i>	53
b.	<i>Stimulation électrique du nerf vague</i>	54
c.	<i>Stimulation du baroréflexe</i>	55
d.	<i>Stimulation électrique de la moelle épinière</i>	55
e.	<i>Dénervation rénale</i>	56
	TRAVAIL PERSONNEL.....	57
	PUBLICATIONS.....	58
	PUBLICATION N°1 : L'ELECTROSTIMULATION PERMET-ELLE DE MODULER LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE CHRONIQUE ?.....	58
	PUBLICATION N°2 : L'EXERCICE INTERMITTENT A HAUTE INTENSITE INDUIT-IL DE MEILLEURES ADAPTATIONS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME QUE L'EXERCICE CONTINU CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE CHRONIQUE ?.....	68
	PUBLICATION N° 3 : LA NEUROMODULATION PAR STIMULATION ELECTRIQUE TRANSCUTANEE (TENS) PERMET-ELLE D'AMELIORER LES CAPACITES DE MARCHÉ CHEZ L'ARTERITIQUE CLAUDICANT ?.....	78
	SYNTHESE.....	89
	PERSPECTIVES.....	91
	BIBLIOGRAPHIE.....	93

ABREVIATIONS

ADH Hormone antidiurétique

IC Insuffisance Cardiaque

SNA Système Nerveux Autonome

SNSΣ Système Nerveux Sympathique

SNP Système Nerveux Parasymphatique

FC Fréquence cardiaque

AVANT PROPOS

L'insuffisance cardiaque (IC) chronique est une pathologie caractérisée par un déséquilibre du système nerveux autonome (SNA) associant hyperactivité du système nerveux orthosympathique et défaillance du tonus vagal expliquant les symptômes, la progression et le pronostic de l'IC. Sur le plan fonctionnel, ces anomalies ont un impact sous la forme d'une limitation de l'aptitude physique notamment par une action délétère sur le muscle périphérique. Cette limitation diffère entre les patients et rend parfois difficile l'application d'une activité physique aérobie classique. La prise en charge de l'IC vise à lutter contre les anomalies du SNA en restaurant la balance sympatho-vagale avec l'aide de moyens pharmacologiques ou non pharmacologiques comme notamment l'exercice physique aérobie.

L'objectif de notre travail était de comprendre l'impact sur le SNA cardiaque de différents modes d'exercice physique en endurance. D'autre part, nous avons testé l'impact sur le SNA d'une autre technique de rééducation musculaire, l'électromyostimulation, chez des patients pour qui l'exercice physique en endurance était non réalisable.

Dans notre premier travail nous avons montré que l'exercice physique intermittent permettait dans les 24h qui suivent sa pratique, de modifier le profil du système nerveux autonome cardiaque avec un tonus vagal majoré par rapport à l'absence d'exercice physique. Nous avons également montré que cette modalité d'exercice était plus efficace par rapport à l'exercice continu pour obtenir une réduction des arythmies ventriculaires et supraventriculaires imputable à la restauration du tonus vagal (*Guiraud, Labrunée et al. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2013*).

Dans notre deuxième travail nous avons montré que l'électrostimulation musculaire des membres inférieurs permettait d'obtenir une atténuation du tonus sympathique et que ceci était lié à une stimulation des afférences nerveuses qui permettent de moduler le tonus orthosympathique et ainsi probablement limiter les conséquences délétères musculaires et vasculaires périphérique (*Labrunée et al. Plos One, 2013*). Un travail en cours vise à confirmer le bénéfice sur le long terme (EMSICA, référence NCT 01548508 sur clinical trial.gov).

L'ensemble de ces travaux permettent de mettre en évidence l'intérêt de nouvelles approches non pharmacologiques dans la prise en charge de l'IC. Ces travaux ouvrent aussi le champ plus vaste de la modulation du SNA dans la prise en charge de l'IC comme voie d'avenir potentielle (dénervation rénale, barostimulation, modulation de l'activité des chémorécepteurs....).

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une dysautonomie (anomalies du système nerveux autonome (SNA) responsable de la symptomatologie dont une altération de l'aptitude physique mais aussi du pronostic. Ainsi, moduler l'activité du SNA apparaît comme une stratégie thérapeutique fondamentale dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique quels que soit les moyens, médicamenteux ou non comme la resynchronisation cardiaque ou l'exercice physique [1].

Parmi les techniques non pharmacologiques, l'exercice physique prend une part de plus en plus importante dans les recommandations des sociétés savantes tant dans la prévention primaire que secondaire de l'insuffisance cardiaque [2]. Le lien entre exercice et SNA est bien établi dans cette pathologie. Ainsi, il est clairement démontré qu'un programme d'activité physique est capable d'entraîner un rééquilibrage de la balance végétative cardiaque en situation de dysfonction ventriculaire.

Ce projet de thèse a eu pour objectif de déterminer de nouvelles stratégies thérapeutiques non pharmacologiques de modulation du SNA dans l'insuffisance cardiaque chronique, utilisables en pratique clinique courante à l'occasion des programmes de réadaptation cardiovasculaire.

Après un premier chapitre consacré à l'analyse du système nerveux végétatif cardiaque et ses déterminants dans l'insuffisance cardiaque chronique, nous aborderons ensuite les données concernant la modulation du SNA par les techniques non pharmacologiques dans l'insuffisance cardiaque. Enfin, nous présenterons les publications que nous avons soumises sur le sujet au cours de ces 4 dernières années.

DETERMINANTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE

A. Généralités sur l'insuffisance cardiaque systolique

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé publique majeur. C'est d'abord une maladie fréquente, touchant aux alentours de 1 million de personnes en France, 4,9 millions de personnes aux Etats-Unis en termes de prévalence. L'incidence est quant à elle estimée à 150 000 nouveaux cas par an en France, 400 000 aux Etats-Unis [3, 4]. Il s'agit de la maladie cardio-vasculaire qui connaît la plus forte augmentation de prévalence depuis les deux dernières décennies. L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave en particulier chez la personne âgée. Une étude a estimé que les patients au-delà de 77 ans ont un risque mortel de 35 à 48 % à 1 an après leur premier séjour d'hospitalisation pour œdème aigu du poumon [5].

Il existe plusieurs étiologies dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée. On distingue schématiquement les cardiopathies ischémiques et les cardiopathies non ischémiques. Les cardiopathies ischémiques sont la conséquence d'une pathologie coronarienne le plus souvent en rapport avec l'athérosclérose dont les facteurs de risque sont bien connus. Les cardiopathies non ischémiques sont en rapport avec une atteinte directe du myocarde sans anomalie coronarienne. Il existe des étiologies hypertensives infectieuses, toxiques, médicamenteuses, génétiques, métaboliques, valvulaires [6].

C'est une maladie coûteuse engendrant 1% des dépenses médicales totales avec comme principale source de dépenses, les hospitalisations. L'insuffisance cardiaque est la première cause aux Etats-Unis et la deuxième cause en Europe d'hospitalisation des plus de 65 ans [6]. Une étude du coût annuel des patients en stade 3 et 4 en France en 2001 estimait à environ 19 000 euros par patient et par an les frais occasionnés par leur maladie. 92 % de la dépense étaient dus à l'hospitalisation [7].

Les hospitalisations pour décompensation cardiaque des patients en stade 4 sont fréquentes. Fagnani et al.[7] ont estimé à 20 % par mois de suivi, la fréquence de réadmission pour décompensation cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques sévères. La survenue de telles décompensations majore le déconditionnement musculaire, et est source d'une comorbidité importante, et ce d'autant plus que le sujet est âgé.

Au final, cette pathologie souvent est responsable d'une limitation des capacités de déplacement et de participation des patients d'abord aux loisirs et aux activités professionnelles, puis aux activités de la vie

quotidienne. A ces stades avancés, éviter l'apparition du cercle vicieux du déconditionnement devrait être un des objectifs thérapeutiques prioritaires afin de garantir une meilleure qualité de vie par le biais d'un maintien des capacités à l'exercice physique.

La classification internationale du fonctionnement permet de bien décrire l'ensemble des aspects de cette maladie chronique et ainsi de bien cibler les objectifs de prise en charge globale, notamment réadaptative, de ces patients (**figure 1**). 5 grands domaines sont ainsi décrits : les déficiences, les incapacités, les participations, les facteurs personnels et l'environnement. L'insuffisance cardiaque chronique détermine des tableaux cliniques très hétérogènes allant de patients asymptomatiques sans limitation socio-professionnelle jusqu'à des patients en stade avancés souvent dans un contexte poly-pathologique complexe où les restrictions de participation sont majeures et où bien souvent la question palliative se pose [8].

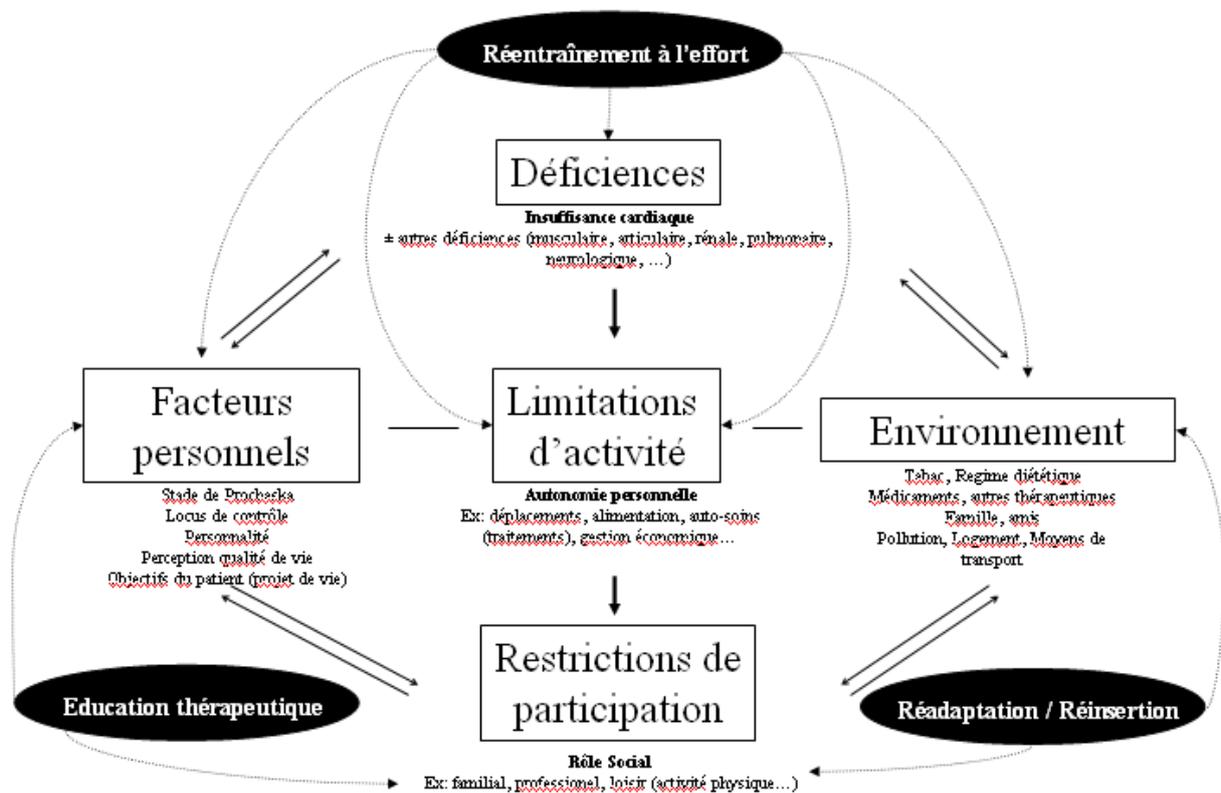


Figure 1 : synthèse sur l'évaluation et la prise en charge en réadaptation cardiaque d'une insuffisance cardiaque (inspiré de la classification OMS du Fonctionnement [9, 10])

B. Régulation cardio-vasculaire du système nerveux autonome chez l'homme

Le système nerveux autonome (SNA) est une entité anatomique complexe faite de deux sous- parties, le système nerveux orthosympathique (SNS) qui est impliqué dans les situations de stress, et le système nerveux parasympathique (SNP Σ), activé dans les situations de repos. Le SNA est le chef d'orchestre du fonctionnement des viscères de l'organisme et son action est coordonnée à celle du système nerveux somatique dont le rôle est le fonctionnement de la sensibilité et de la motricité des membres. En effet, prenons l'exemple de la marche. Cette situation physiologique implique la mise en route d'un programme moteur dont la réalisation finale est sous la responsabilité du système nerveux somatique qui régule les activations des muscles striés mais également intègre les influx sensitifs provenant des récepteurs musculo-articulaires. La marche implique également l'adaptation en continu de la pression artérielle. Lors de l'orthostatisme, ceci permet à la fois d'éviter l'hypotension et de produire une augmentation du débit cardiaque, ce qui permet de fournir un débit sanguin périphérique suffisant aux muscles striés squelettiques. Ces deux systèmes physiologiques sont donc activés en permanence et interagissent avec comme objectif le maintien de l'homéostasie.

Avant d'envisager les mécanismes de l'hyperactivité sympathique dans l'insuffisance cardiaque, nous ferons quelques rappels sur l'organisation et la régulation cardio-vasculaire du système nerveux autonome chez le sujet sain. Nous énumérerons ensuite les différentes techniques d'évaluation du SNA sur le système cardiovasculaire en insistant sur la microneurographie, seule technique d'évaluation instantanée directe du SNO.

a. Chez le sujet sain

Les objectifs du SNA sur le plan cardio-vasculaire sont d'assurer l'adaptation de la fourniture en nutriment et en oxygène des différents organes du corps. Ceci passe par une régulation de la pompe cardiaque et des résistances vasculaires périphériques adaptées à des conditions physiologiques variées telles que le repos, l'exercice musculaire, l'altitude, etc...

L'action du SNS est opposée à celle du SNP Σ . Le SNS joue un rôle de défense dans les situations de stress en provoquant des réactions multiples qui sur le plan cardio-vasculaire vont déterminer une élévation de la pression artérielle et par ailleurs une élévation du débit cardiaque. D'autres types de réactions sont associés à son activation comme la redistribution du débit sanguin vers les muscles, le cerveau, la peau, les reins, ou le cœur, au détriment du système digestif notamment.

Il existe un équilibre permanent entre le SNS et le SNP Σ dont l'activation respective définit la balance végétative. Ainsi, le fonctionnement de ces deux systèmes est difficilement dissociable.

Le SNS comme le SNP Σ répondent à une organisation en voie réflexe avec des centres végétatifs situés au niveau du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) qui reçoivent des afférences venant de récepteurs périphériques, et d'où partent des efférences vers les organes périphériques (figure 2).

Sur le plan anatomique, il est possible d'isoler des structures spécialisées dans la régulation de la réponse cardio-vasculaire. Cette vision est schématique puisque physiologiquement, le fonctionnement de ces zones est intégré avec celui de zones spécialisées dans la gestion d'autres fonctions comme la commande respiratoire ou encore le système urinaire ou digestif.

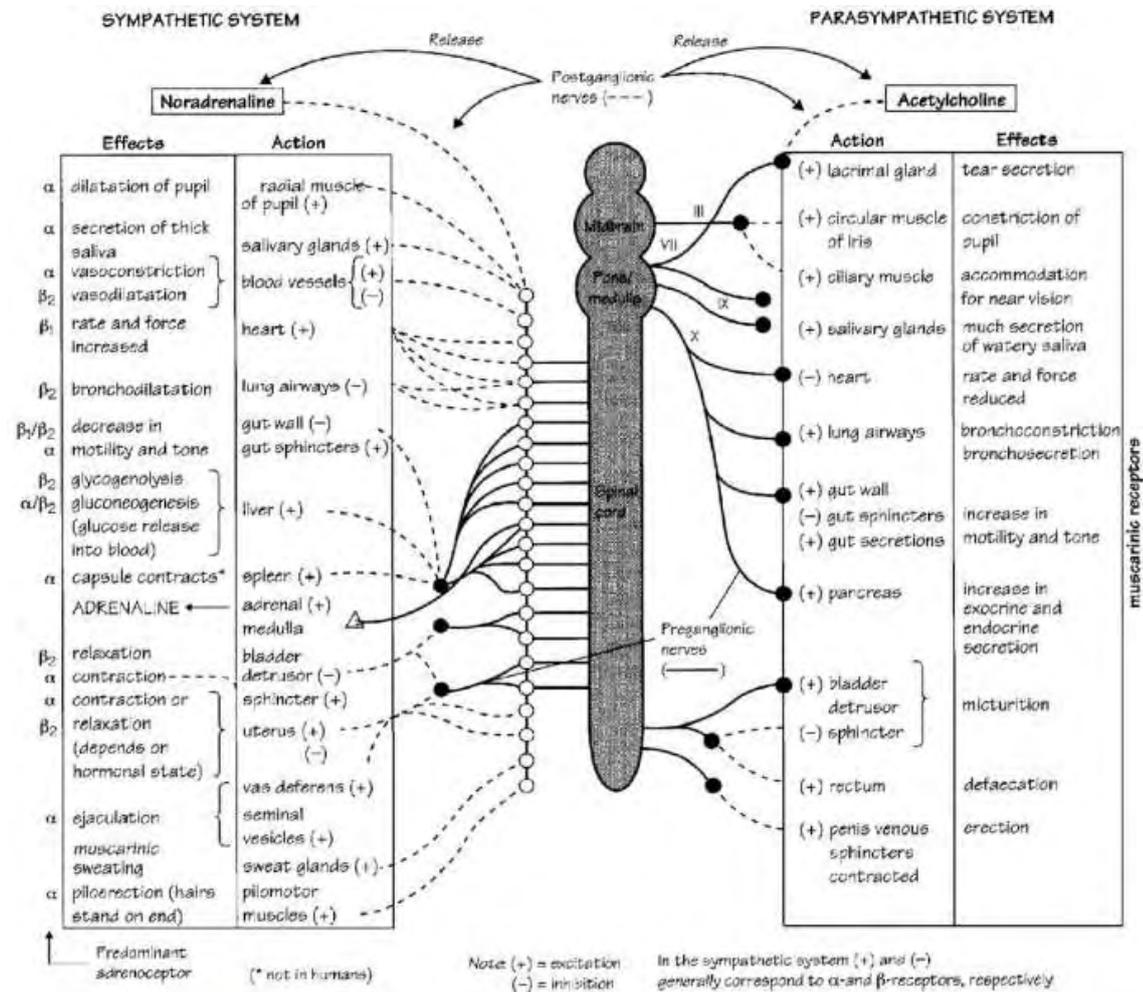


Fig 1. Autonomic Nervous System. Reprinted with permission from Neal MJ, Medical Pharmacology at a Glance, Blackwell Science [68].

Figure 2 : organisation physiologique du système nerveux autonome (tiré de Neal MJ, Medical pharmacology at a Glance, Blackwell Science)

i. Le système nerveux végétatif cardiovasculaire

1. Les centres végétatifs cardio-vasculaires

Ces zones anatomiques ont été mises en évidence chez l'animal grâce à des expériences de stimulation électrique réalisées au niveau de zones du système nerveux central qui provoquent des réactions cardio-vasculaires réversibles à l'arrêt de la stimulation. Le rôle de ces zones est confirmé chez l'homme grâce à des expériences d'IRM fonctionnelle [11].

Les centres orthosympathiques cardio-vasculaires sont situés sur plusieurs zones de l'encéphale. Selon Longhurst et al.[12], on trouve ainsi des formations au niveau du **tronc cérébral** : partie ventrale et ventro-latérale de la moelle allongée (RVLM en anglais), les neurones noradrénergiques du groupe A5, ou encore le raphé médian. Ces formations appartiennent à la formation réticulée du tronc cérébral dont la stimulation provoque une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

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

L'ensemble de ces noyaux végétatifs cardiaques est en connexion avec une autre formation de la moelle allongée : le **noyau du tractus solitaire** (NTS). Le NTS reçoit directement les afférences végétatives (barorécepteurs, chémorécepteurs...) périphérique et inhibe ou active en réponse les noyaux végétatifs du tronc cérébral.

Le NTS est sous l'influence de l'**hypothalamus** situé dans le diencephale qui est le chef d'orchestre du fonctionnement végétatif et qui réalise une modulation des réponses des centres cardio-vasculaires sous-jacents. Au-delà de la modulation de ces noyaux, l'hypothalamus peut moduler la réponse cardiovasculaire via une réponse hormonale. Ainsi il est en contact avec l'hypophyse et peut donc entraîner la synthèse de l'ADH responsable d'une élévation de la pression artérielle. Il a également un rôle dans la genèse des rythmes circadiens du système cardio-vasculaire.

L'hypothalamus est lui-même sous influence de l'ensemble des autres structures encéphaliques potentiellement impliquées dans la régulation cardiovasculaire. Ainsi il est en relation avec le système limbique ce qui explique le rôle des émotions dans la régulation cardiovasculaire. Il a également des connexions avec le cortex insulaire dont la stimulation modifie la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Il est en lien enfin avec le cortex sensori-moteur ce qui explique l'activation précoce cardiovasculaire lors de l'exercice physique.

Les centres orthosympathiques cardio-vasculaires sont en relation avec les neurones « moteurs » orthosympathiques (par analogie au Système Nerveux Somatique) situés au niveau de la moelle épinière. Ces neurones constituent la **voie efférente orthosympathique**.

Le noyau parasympathique cardiaque émet des **efférences parasympathiques** via le nerf vague jusqu'au cœur essentiellement sur le nœud sinusal et auriculo-ventriculaire. Il existe enfin des **afférences végétatives** qui remontent jusqu'au tronc cérébral.

2. Les efférences sympathiques

Les efférences sympathiques sont généralement organisées en deux types de neurones successifs. Le premier (pré-ganglionnaire) est situé dans la colonne intermédiolatérale de la moelle de T1 à L2, le second au niveau de la chaîne ganglionnaire sympathique latéro-médullaire. Ces derniers se projettent sur les vaisseaux et le cœur.

Il existe une organisation étagée de ces neurones qui correspondent aux différents niveaux d'innervation des organes périphériques.

3. Les efférences parasympathiques

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

4. Les Afférences végétatives

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

Les récepteurs impliqués dans le SNS et le $SNP\Sigma$ sont de deux ordres, les **mécanorécepteurs** et les **chémorécepteurs**.

Les mécanorécepteurs comprennent les barorécepteurs (sensibles aux variations de pression sanguine) et les mécanorécepteurs musculo-articulaires (sensibles aux variations de tension musculo-articulaire).

Les chémorécepteurs comportent les chémorécepteurs vasculaires (sensibles aux variations en concentration d'oxygène ou de dioxyde de carbone) et les chémorécepteurs musculaires (sensibles aux variations de concentration en métabolites produits lors de la contraction musculaire comme l'adénosine ou l'acide lactique).

ii. Fonctionnement

Deux grands mécanismes de régulation nerveuse sont impliqués dans le fonctionnement cardio-vasculaire. Il existe ainsi un tonus orthosympathique de base déterminé par les centres végétatifs. Il est à l'origine d'une activité de repos et est impliqué dans les régulations à long terme du système cardio-vasculaire, par exemple dans le maintien d'une pression artérielle de repos. En effet ce tonus sympathique est provoqué par la présence de neurones pacemakers qui s'activent de manière autonomes avec une fréquence de décharge de 10 Hertz [13].

A côté de cette régulation lente avec inertie importante, les tonus sympathique et parasympathique peuvent être modulés plus rapidement, par les voies afférentes selon des mécanismes de feedback constituant ce que l'on nomme les réflexes autonomes cardio-vasculaires. Physiologiquement plusieurs boucles réflexes sont mises en jeu.

Le **baroréflexe artériel**, est l'une des premières boucles réflexes ayant été mise en évidence. Les barorécepteurs artériels sont situés dans la paroi des corps carotidiens et de la crosse aortique. Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement des fibres, infligé en permanence par le flux sanguin pulsé et donc par la pression artérielle. Ces récepteurs sont le point de départ d'afférences nerveuses à destination des centres bulbaires. Une augmentation de la pression artérielle accroît la fréquence de décharge de ces barorécepteurs qui, par action sur le centre bulbaire, provoquent une stimulation du tonus parasympathique et une inhibition du système orthosympathique. Il est possible de distinguer deux types d'effets réflexes : un effet cardiaque et un effet vasculaire. L'effet cardiaque comporte une influence sur la fréquence cardiaque et une influence sur la contractilité myocardique (à médiation mixte orthosympathique et parasympathique). L'effet vasculaire consiste en des modifications du tonus vasomoteur par l'intermédiaire du tonus orthosympathique périphérique [14]. Le baroréflexe artériel

exerce une régulation constante du rythme cardiaque et un contrôle inhibiteur permanent sur le trafic nerveux sympathique cardiaque et périphérique.

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

Le troisième type de réflexe mis en jeu est le **réflexe d'étirement pulmonaire**. Des fibres afférentes irradient vers le noyau du tractus solitaire par la X^{ème} paire de nerfs crâniens depuis des récepteurs situés dans la sous-muqueuse bronchique et des muscles intercostaux. Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement (inspiration). En réponse à une inspiration, il en résulte une expiration via une action inhibitrice sur le centre inspiratoire (réflexe de Hering-Breuer). L'hyperventilation entraîne une inhibition directe du centre sympathique cardiaque. L'arrêt de la respiration lors d'une apnée volontaire en fin d'expiration supprime cet effet inhibiteur et dévoile la réponse orthosympathique réelle résultant de la stimulation des chémorécepteurs via la pression partielle en oxygène, en dioxyde de carbone ou en fonction du pH [15, 16]. Ce réflexe est couramment utilisé pour l'étude du SNS comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Le quatrième type de boucle réflexe est constitué par le **chémoréflexe** [17] qui met en jeu les chémorécepteurs. Ces structures assurent la détection des modifications des pressions partielles des gaz contenus dans le sang (principalement hypoxie et hypercapnie) ainsi que du pH. On distingue les chémorécepteurs centraux situés dans le tronc cérébral, sensibles majoritairement à l'hypercapnie ; et les chémorécepteurs périphériques situés au niveau de l'arche aortique et du glomus carotidien, sensibles majoritairement à l'hypoxie. L'activation des chémorécepteurs périphériques et centraux provoque une réponse tachycardisante et hyperventilatoire. En retour, l'hyperventilation provoque une diminution de l'activation sympathique via la stimulation du réflexe cardio-pulmonaire décrit plus haut.

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

Le mécanoréflexe est basé sur la mise en jeu de récepteurs articulaires et musculaires dont le rôle est de renseigner l'organisme sur l'activité neuromusculaire et le positionnement des articulations. Au niveau des récepteurs musculaires, il a été décrit quatre types de récepteurs dont deux sont spécifiques : les organes tendineux de Golgi (situés à la jonction du tendon et du muscle, spécifiquement sensibles à la tension du tendon) et les fuseaux neuromusculaires (sensibles aux états et aux variations de longueur du muscle).

Le métaboréflexe est basé sur la stimulation durant l'exercice physique des métaborécepteurs localisés au niveau des muscles par l'accumulation de métabolites (acide lactique, H⁺, K⁺, ions phosphates, adénosine, prostaglandine et bradykinine). Les afférences neuronales du groupe III et IV sont activées dans les muscles squelettiques en activité [18]. L'activation de ces fibres lors d'un exercice physique, induit une activation sympathique avec augmentation du débit cardiaque et une redistribution du flux sanguin vers les organes sollicités. Cette activation sympathique est parallèle à celle réalisée par la commande centrale engendrée par des zones cérébrales multiples (aires motrices supplémentaires notamment) qui participent à la régulation cardio-vasculaire [11].

b. Chez l'insuffisant cardiaque chronique

i. Mécanismes physiopathologiques de l'hyperactivité sympathique

Comme nous l'avons dit précédemment, le SNS est, chez l'insuffisant cardiaque, en situation d'hyperactivation permanente. Cette modification est précoce dans la maladie et précède parfois même les premiers symptômes. Son rôle initial est de maintenir le volume d'éjection cardiaque en augmentant la contractilité, de maintenir le débit cardiaque en élevant la fréquence cardiaque et enfin de conserver une pression de perfusion tissulaire en provoquant une vasoconstriction artérielle périphérique. Si ces effets paraissent bénéfiques au départ, sur le long terme, la stimulation chronique est délétère pour l'organisme. Au niveau périphérique, on note une augmentation de la réabsorption tubulaire sodée ainsi qu'une activation du système rénine angiotensine. Les résistances artérielles périphériques s'élèvent, ce qui accroît la pré et post charge au niveau du cœur. Le myocarde fonctionne alors à un niveau de volume et de pression plus élevé, ce qui accélère sa déchéance. Par ailleurs, l'hyperactivité sympathique entraîne au niveau du myocarde des anomalies du cycle du calcium, responsables d'une baisse de la contractilité myocardique. Certains canaux calciques dits lents (L) se mettent à fonctionner de façon

spontanée expliquant en partie les arythmies ventriculaires et les morts subites. La noradrénaline libérée au niveau myocardique, a une action toxique directe sur les myocytes en culture et provoque une vasoconstriction coronaire. Elle induit également une régulation négative sur les récepteurs β (« down-regulation ») qui diminuent en nombre et en sensibilité. Ces récepteurs sont donc moins stimulables par les catécholamines, et donc moins efficaces en situation de stress comme par exemple lors d'un exercice physique, ce qui limite la performance.

Les effets de l'hyperactivité sympathique sont également **extracardiaques**. Plusieurs organes sont ainsi altérés par les effets néfastes du SNS. L'insuffisance cardiaque avancée est ainsi caractérisée par un tableau clinique associant plusieurs déficiences.

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

Les effets sont également musculaires [19] avec une perte des fibres musculaires (amyotrophie) mais également une perturbation du métabolisme de la fibre musculaire. Enfin, l'hyperactivité sympathique perturbe le fonctionnement de la vasomotricité au niveau des muscles striés squelettiques. En effet, le tonus vasoconstricteur induit par l'activation sympathique, est combiné avec une diminution de la fonction endothéliale vasodilatatrice et à la diminution du débit cardiaque ce qui entraîne une ischémie musculaire au repos comme à l'effort.

Les conséquences à long terme de l'hyperactivité du SNS apparaissent comme péjoratives et sont à l'origine d'un excès de mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, les effets sont extracardiaques avec au niveau musculaire une perte du débit sanguin au repos comme à l'effort, une amyotrophie et une perturbation du métabolisme énergétique, ce qui entraîne une limitation de la capacité à l'exercice musculaire.

Les mécanismes de cette hyperactivité sympathique sont multiples et plusieurs éléments ont déjà été mis en évidence (**figure 3**).

Cette hyperactivité du SNS est expliquée par **une modulation des réflexes sympathiques**. En effet, nous avons d'un côté une diminution des réflexes inhibiteurs (baroréflexe et réflexe cardio-pulmonaire) et de l'autre une augmentation des réflexes excitateurs (musculaires et cardiaques). L'activité tonique des centres végétatifs semble également participer à cette hyperactivité sympathique [20].

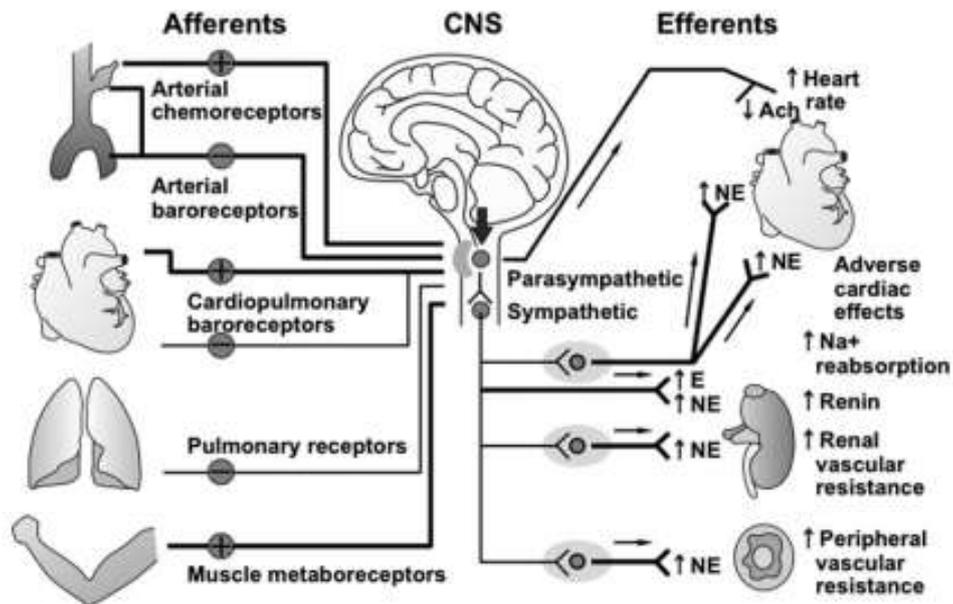


Figure 3 : synthèse des mécanismes d'activation du système nerveux sympathique dans l'insuffisance cardiaque chronique (tiré de Kishi,T[1])

ii. Le Baroréflexe dans l'insuffisance cardiaque :

Dans l'insuffisance cardiaque, le baroréflexe artériel à haute pression a une sensibilité diminuée [21]. Ceci entraîne de fait une augmentation de l'activité du SNS réelle et relative puisque l'effecteur principal du baroréflexe spontané, le nerf vague, est moins mis en jeu. Les mécanismes de cette altération du baroréflexe sont multiples (**tableau 1**). Certaines de ces anomalies sont potentiellement corrigées par l'exercice physique qui est capable de diminuer les taux d'angiotensine II et de dérivés réactifs de l'oxygène, mais également de restaurer le chémoréflexe et les réflexes cardiaques excitateurs [22]. La sensibilité du baroréflexe est par ailleurs modulée par le chémoréflexe [23] ce qui rend encore plus complexe son fonctionnement. Ces résultats sont confirmés chez l'homme puisque notre équipe a récemment montré sur une population de 38 insuffisants cardiaques que la désactivation du chémoréflexe par inhalation d'oxygène permettait de diminuer l'activité du SNS ainsi que d'améliorer le gain du baroréflexe. Néanmoins, cette observation n'a pu être faite que chez les sujets ayant une augmentation de la sensibilité du chémoréflexe. En effet les sujets insuffisants cardiaques n'ayant pas d'hypersensibilité du chémoréflexe, l'administration d'oxygène ne modifiait ni l'activité sympathique, ni le baroréflexe. Ces derniers avaient ainsi un profil végétatif meilleur avec une activité sympathique plus basse que les sujets avec un chémoréflexe hypersensible [24].

Périphériques	<ul style="list-style-type: none"> - altération locale de la sensibilité des barorécepteurs liée à une augmentation de l'activité de la Na⁺-K⁺ ATPase membranaire [25] - down-regulation des récepteurs β adrénergiques myocardiques [26]
Centraux	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la concentration tissulaire d'Angiotensine II [27] - augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène [28] - interactions baroréflexe avec chémoréflexe [29] et réflexes cardiaques excitateurs [30]

Tableau 1 : mécanismes d'altération du baroréflexe dans l'insuffisance cardiaque

iii. Les réflexes cardio-pulmonaires dans l'insuffisance cardiaque

On note de manière schématique, d'une part une diminution des réflexes sympatholytiques et d'autre part une augmentation des réflexes sympatho-excitateurs.

▪ baisse des réflexes sympatholytiques

Les mécanorécepteurs basse pression, ou sensible au volume, entretiennent normalement un effet inhibiteur sur les efférences sympathiques lorsqu'ils sont soumis à de hautes pressions de remplissage. Cela s'exerce en dehors de toute modification du régime de pression artérielle et fonctionne donc en dehors du baroréflexe à « haute pression ». Dans l'insuffisance cardiaque, il se produit une diminution de ce réflexe malgré de hauts volumes de pressions de remplissage au niveau des cavités cardiaques. Ainsi, l'activité sympathique à destinée cardiaque ne décroît pas. Ce réflexe serait médié par l'angiotensine II ce qui peut expliquer que certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion restaurent ce réflexe.

D'autres récepteurs sont impliqués comme le récepteur atrial qui lorsqu'il est stimulé par une augmentation de la tension pariétale de l'oreillette, produit un réflexe de diurèse médié par le peptide

natriurétique atrial (ANP). Ce réflexe est diminué dans l'insuffisance cardiaque. Il en va de même pour le mécanoréflexe ventriculaire vagal qui est normalement à l'origine d'une réponse vagale bradycardisante lorsque ses mécanorécepteurs intra myocardiques sont stimulés par une augmentation des pressions d'éjection.

Au niveau pulmonaire, il existe des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs qui irradiant vers les centres végétatifs du SNC principalement via des fibres vagales afférentes de type C. Ces récepteurs permettent entre autres de réagir aux irritants, aux toxiques, à l'osmolarité, à différentes molécules (histamine, bradykinine, prostaglandine), à la distension excessive et à l'œdème interstitiel par deux grands types de réactions. D'un côté, une réaction d'ordre ventilatoire qui consiste en une augmentation de la fréquence respiratoire, une diminution du volume courant, une bronchoconstriction et une augmentation des sécrétions bronchiques. D'un autre côté, une réponse d'ordre hémodynamique qui associe une bradycardie et une hypotension artérielle. Ce réflexe est donc stimulé physiologiquement essentiellement lors des épisodes de décompensation mais sa réponse semble diminuée dans l'insuffisance cardiaque.

▪ Augmentation des réflexes sympathomimétiques

Des réflexes sympatho-sympathiques excitateurs induisant une hyperactivation sympathique spécifique au niveau cardiaque et déclenchés à partir d'afférences myélinisées cardiaques sont impliqués dans l'insuffisance cardiaque [31]. Ces voies nerveuses sympathiques, qui semblent également véhiculer la nociception lors d'un infarctus du myocarde, sont impliqués très tôt dans l'insuffisance cardiaque, parfois même lorsque l'activité sympathique à destinée musculaire est normale [32].

iv. Les chémoréflexe dans l'insuffisance cardiaque

Les données du chémoréflexe dans l'insuffisant cardiaque sont encore contradictoires. Une réponse ventilatoire exagérée à l'hypercapnie a été mise en évidence chez l'insuffisant cardiaque [33] ce qui sous-tend l'idée d'une hyperactivation du chémoréflexe central.

Par ailleurs, la réponse à l'hypoxie (en isocapnie), mettant en jeu le chémoréflexe périphérique, est mal élucidée. Certains ont montré une réponse ventilatoire exagérée à l'hypoxie [34] ce qui sous-tend une hypersensibilité du chémoréflexe périphérique d'ailleurs présentée comme un facteur pronostique de mortalité indépendant dans l'insuffisance cardiaque [35]. A contrario, certains ont

trouvé que la désactivation du chémoréflexe par l'hyperoxie ne modifiait pas l'activité sympathique ou la pression artérielle chez l'insuffisant cardiaque [36]. Les expériences chez l'animal rendu insuffisant cardiaque vont plutôt dans les sens d'une hypersensibilité du chémoréflexe périphérique alors que l'hypersensibilité du chémoréflexe central semble normale.

Dans notre équipe nous avons montré récemment que dans l'insuffisance cardiaque chronique, le chémoréflexe participait à l'hyperactivité sympathique dans certaines situations de comorbidité comme l'insuffisance rénale ou l'anémie [24, 37].

v. Les réflexes musculaires (ou ergoréflexes) dans l'insuffisance cardiaque

Lors de l'exercice musculaire, la mise en jeu des ergorécepteurs (mécanorécepteurs musculo-articulaires et métaborécepteurs musculaires) entraîne une modification de l'activité sympathique de l'organisme dont le but ultime est l'adaptation du débit sanguin musculaire à l'exercice demandé. Cette activation d'origine **périphérique** est parallèle à une activation d'origine **centrale** provoquée par la stimulation des centres végétatifs elle-même secondaire à l'activation des centres moteurs comme nous l'avons vu chez le sujet sain.

Ces mécanismes d'activation prennent toute leur importance dans l'insuffisance cardiaque puisqu'il a été mis en évidence une inadéquation des besoins sanguins des muscles striés lors des efforts, même sous maximaux, expliquant ainsi en partie la fatigue musculaire excessive lors de l'exercice en particulier dans les stades les plus sévères.

Dans l'insuffisance cardiaque, les réflexes musculaires sont modifiés. Le mécanoréflexe a été étudié isolément par des expériences de mise en tension musculaire passive. Les résultats montrent une hyperactivation par rapport aux sujets sains [38].

Concernant le métaboréflexe, les données restent contradictoires. Certains auteurs montrent qu'il est hyperactivé parallèlement au mécanoréflexe [39]. D'autres montrent qu'il n'est pas modifié [40].

vi. Déficit de compensation du système parasympathique

L'hyperactivité sympathique retrouvée dans l'insuffisance cardiaque est malheureusement non compensée par une élévation du système parasympathique. En effet, ce dernier est au contraire défaillant de manière très précoce après le début de l'insuffisance cardiaque systolique selon les

données expérimentales de la littérature [41]. Certains auteurs font même l'hypothèse d'une inhibition directe de l'activité vagale par la stimulation des afférences sympathiques cardiaques issue de l'augmentation de volume ventriculaire qui étire les mécanorécepteurs myocardiques [42].

On note chez l'animal avec dysfonction ventriculaire gauche provoquée, la transmission synaptique au sein des ganglions vagues est réduite ce qui constitue l'anomalie principale de la diminution de l'activité vagale. Elle est liée à une altération du fonctionnement des récepteurs nicotiniques ganglionnaires qui subissent des modifications de leur composition [43]. Afin de compenser cette anomalie, la densité, et la sensibilité des récepteurs muscariniques cardiaques sont augmentées [44] [45] et l'activité de l'acétylcholinestérase est diminuée. L'utilisation d'atropine pour bloquer les récepteurs muscariniques entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque plus faible que chez les animaux sains [44].

Chez l'homme, on note une baisse réelle et relative liée à l'augmentation du tonus sympathique, se traduisant par une altération de la variabilité sinusale [46] ainsi qu'une altération du baroréflexe [47]. A l'arrêt de l'exercice physique on note un défaut de diminution de la fréquence cardiaque par rapport aux sujets sains.

En synthèse, l'hyperactivité sympathique retrouvée dans l'insuffisance cardiaque est la résultante de modifications de boucles réflexes périphériques elles-mêmes secondaires à la défaillance cardiaque. D'un côté, certains réflexes sont inhibés comme le baroréflexe ou certains réflexes sympatholytiques liés aux barorécepteurs cardiopulmonaires. De l'autre, certains réflexes sont hyperactivés comme le mécanoréflexe musculaire, le réflexe sympathique cardiaque. Enfin, certains réflexes ont un rôle physiopathologique encore controversé (métaboréflexe et chémoréflexe). De plus, à côté d'une anomalie de ces réflexes végétatifs, il existe des modifications directes des centres végétatifs qui participent à l'hyperactivité sympathique dans l'insuffisance cardiaque. Enfin, le système parasympathique est défaillant et ne permet pas de compenser cet excès d'activation sympathique.

vii. Rôle des comorbidités dans les dysfonctions du SNA

Le profil des insuffisants cardiaques a changé dans les dernières décennies. Ainsi on constate qu'en plus de l'altération de la fonction systolique, il existe une association fréquente de comorbidités qui participent à aggraver le déséquilibre du SNA. Ainsi, il a été montré que 40% des patients en insuffisance cardiaque systolique présentaient au moins 5 comorbidités qui en plus de l'aggravation du pronostic participent souvent à altérer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie [48].

1. Insuffisance rénale

L'atteinte rénale au cours de l'insuffisance cardiaque est multifactorielle. Cependant, l'étiologie la plus communément admise de cette association morbide reste le cumul des facteurs de risque cardiovasculaire. Ces facteurs de risque représentent la première cause d'insuffisance cardiaque (l'insuffisance cardiaque ischémique) mais également la première cause de néphropathie (par néphroangiosclérose).

Un certain nombre d'études montre une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche après transplantation rénale chez des sujets qui ont une pathologie rénale chronique (Burt, Gupta-Burt et al. 1989). Ces observations suggèrent que l'atteinte rénale n'est pas seulement un témoin de la sévérité de l'insuffisance cardiaque mais un véritable acteur. Ainsi l'insuffisance rénale est associée avec un grand nombre de modifications vasculaires qui contribuent à l'aggravation de la fonction cardiaque : anomalies de la coagulation, présence de calcifications vasculaires, dysfonction endothéliale, insulino-résistance, état inflammatoire, hyperactivité du système sympathique et du système rénine angiotensine aldostérone... L'insuffisance rénale promeut l'insuffisance cardiaque en favorisant la rétention hydrosodée et en aggravant la dysfonction endothéliale. De son côté l'insuffisance cardiaque favorise l'insuffisance rénale par de nombreux mécanismes. Ainsi, la diminution du débit cardiaque retentit sur le débit de filtration glomérulaire occasionnant la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle. L'hypovolémie est alors relative mais elle peut également être absolue en cas de déshydratation ou d'utilisation abusive de diurétiques. La diminution du débit rénal observée chez l'insuffisant cardiaque favorise l'activation des systèmes neurohormonaux dont l'axe rénine angiotensine aldostérone et le système orthosympathique. Ces systèmes vasoconstricteurs aggravent la baisse du débit de perfusion rénale et favorisent la progression de l'insuffisance rénale mais exercent également des effets trophiques directs majorant les néphropathies. On notera également dans la pathogénie l'absence d'augmentation des taux circulants de peptides vasodilatateurs natriurétiques comme l'adrénomedulline ou la famille des peptides natriurétiques (ANP, BNP).

2. Le syndrome Cardio-Rénal Anémique (CRA)

Le syndrome cardio-Rénal Anémique combine deux comorbidités et est à ce titre particulièrement défavorable sur le plan de la morbi-mortalité. Dans notre équipe, nous avons ainsi souhaité mieux comprendre les liens physiopathologiques expliquant le mauvais pronostic de ces patients. Ainsi, nous

avons réalisé de manière prospective une étude comportant 15 patients insuffisants cardiaques et 15 patients insuffisants cardiaques avec un CRA syndrome [49]. Les patients ont été appariés suivant l'âge, le type de cardiomyopathie, le volume d'éjection ventriculaire droit et l'indice de masse corporelle. Ce travail montre que lorsque le Syndrome Cardio-Rénal Anémique est associé à l'insuffisance cardiaque, il existe une hyperactivité sympathique médiée par une stimulation tonique du chémoréflexe et une altération du réflexe inhibiteur du baroréflexe et que le chémoréflexe périphérique module de façon directe le baroréflexe artériel. Nous avons étudié les interactions entre les boucles réflexes en montrant que les patients insuffisants cardiaques qui ont une hyperactivité du chémoréflexe périphérique présentent aussi une altération du réflexe inhibiteur du baroréflexe. Lors de l'instauration de ce « *cercle vicieux* », entre l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'anémie, dont l'évolution est chronique, le risque de mort subite cardiaque trouve une explication physiopathologique fondée sur l'hyperactivation du système nerveux sympathique. Les chémoréflexes paraissent être d'importants modulateurs de l'activité sympathique et de l'inhibition du baroréflexe. Des perspectives thérapeutiques axées sur cette boucle réflexe peuvent se développer.

3. Troubles du contrôle respiratoire durant le sommeil

Les troubles respiratoires durant le sommeil sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque chronique. Ainsi, la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil augmente de manière très marquée avec l'insuffisance cardiaque par comparaison à la population générale [50]. On estime qu'environ 1/3 des patients insuffisants cardiaques souffre de syndrome d'apnée du sommeil de type obstructif et 1/3 de syndrome d'apnée du sommeil de type centrale [51], ces deux types d'apnée ayant des mécanismes différents. La prévalence est estimée entre 40 et 70% chez les patients insuffisants cardiaques au cours des stades II et III de la NYHA [52]. Les respirations de type Cheynes-Stokes qui correspondent à des fluctuations spontanées du débit respiratoire d'origine centrale arrivent généralement pour les stades de gravité les plus avancés et concernent jusqu'à 40 à 45% des stades III à IV de la NYHA [53]. De plus, l'altération des fonctions cardiaques contribue de manière significative à la physiopathologie et à la progression de la gravité des apnées du sommeil [54]. Au cours du SAS, l'hyperactivité des chémorécepteurs périphériques porte à la fois sur la réponse sympathique périphérique mais également sur le tonus vagal à destinée cardiaque. La majoration de l'activité des chémorécepteurs périphériques s'explique la nuit par l'exposition à des épisodes d'hypoxies intermittentes au cours des apnées. Il semble que l'activation des chémorécepteurs la nuit rend également compte du maintien de l'activité sympathique durant la journée et ce même en situation de normoxie. Cette observation suggère une augmentation du tonus de base de l'activité des chémorécepteurs périphériques. Pour preuve, l'exposition à l'hyperoxie, qui inhibe l'activité des chémorécepteurs périphériques, entraîne une

diminution de l'activité sympathique et de la pression sanguine artérielle sans modification dans le groupe témoin. Ces variations hémodynamiques participent à l'explication d'une augmentation de la mortalité.

L'appareillage par pression positive continue (PPC) permet une diminution des symptômes liés aux troubles respiratoires du sommeil avec même un effet positif sur la dysfonction ventriculaire gauche, le stade NYHA. Néanmoins, les effets sur la mortalité ne sont pas démontrés en particulier dans les cas d'apnées centrales et de respiration de Cheynes-Stokes [55].

4. La sédentarité

Comme nous l'avons vu précédemment, la sédentarité est particulièrement fréquente dans l'insuffisance cardiaque chronique et particulièrement si le stade NYHA est élevé [56]. Son influence sur l'hyperactivité du SNS est suggérée par plusieurs études qui ont évalué l'effet du réentraînement à l'effort. En effet, ces études montrent une diminution de l'activité MSNA ainsi que de la fréquence cardiaque de repos [19]. Ces résultats sont cependant contradictoires avec ceux relevés chez le sujet sain chez qui l'on constate qu'un entraînement régulier entraîne soit une augmentation de la MSNA associée avec une diminution du gain du baroréflexe [57], soit une absence de modification [58].

5. Autres facteurs

Dans l'insuffisance cardiaque on note la présence fréquente d'autres facteurs de risque cardiovasculaires qui vont participer à hyperactivité du SNS. Ainsi, le poids corporel et l'accumulation du tissu adipeux sont associés à une augmentation de la MSNA [59]. Cette majoration de l'activité orthosympathique est suspectée d'être responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire observé chez ces patients [60, 61]. Cette majoration de l'activité MSNA est réduite au cours d'un régime hypocalorique permettant la perte de 10% du poids du corps chez des obèses hypertendus [62].

Concernant l'hypertension, les données montrant une hyperactivité du SNS sont maintenant bien établies [63, 64]. Ceci explique les effets délétères cardiovasculaires observés et constitue une cible thérapeutique particulièrement intéressante au-delà des médicaments agissant seulement sur la vasomotricité ou la natriurèse.

Enfin le diabète de type 2 constitue également une étiologie d'hyperactivité du SNS. En effet, il a été montré que l'activité MSNA chez des sujets hypertendus était plus importante en cas de diabète de

type 2 associé et était associé à une majoration des taux d'insuline circulante [65] pouvant ainsi constituer une majoration du risque cardiovasculaire [66].

C. Méthodes d'évaluation du système nerveux végétatif cardiovasculaire

Comme nous l'avons décrit plus haut, l'activation du système nerveux végétatif cardiovasculaire au niveau central produit une réponse efférente transmise aux organes périphériques via les efférences végétatives décrites plus haut. L'activité végétative cardiovasculaire peut être mesurée grâce à des techniques indirectes qui correspondent à l'analyse de la réponse des organes à l'activation sympathique ou parasympathique. Elle peut l'être de manière directe via l'enregistrement in situ de l'activité des efférences sympathiques. Il n'y a pas de technique de mesure directe du SNP_{Σ} chez l'homme en pratique courante.

a. Méthodes d'évaluation indirectes

La simple mesure de la pression sanguine artérielle et / ou de la fréquence cardiaque peut renseigner sur l'état du SNA. Cependant, d'autres systèmes peuvent entraîner le même type de réponses hémodynamiques (système rénine angiotensine aldostérone, endothéline, ADH...etc) et justifie donc le développement de techniques plus fines pour identifier l'activité du SNA.

i. La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque ou variabilité sinusale est une méthode d'analyse de l'effet du système nerveux végétatif sur le cœur [67]. A partir de la mesure automatisée de tous les intervalles RR sur une période donnée (en général 24h) via un enregistrement électrocardiographique portable à partir de 5 électrodes de surface, l'activité sympathique et parasympathique sont estimées par une analyse temporelle ou fréquentielle de ce paramètre.

○ L'analyse temporelle

Lorsque les différences entre les durées de deux intervalles interbattements RR n'excèdent pas 20%, les battements sont dits « normaux » (Normal-to-Normal beats : NN). Des paramètres temporels sont ensuite calculés à partir de cet intervalle NN, tels que : l'intervalle NN moyen, la FC moyenne, la différence entre le NN minimal et le NN maximal, ainsi que l'écart-type des intervalles NN (SDNN). Chaque paramètre peut être décliné et comparé selon différentes périodes ou activités : heure par heure, sur les heures diurnes ou nocturnes, sur 24H, au repos, ou après un exercice. Le SDNN a une

importance particulière dans l'analyse temporelle puisqu'il reflète l'impact des régulations effectuées par l'organisme sur la VFC, durant l'enregistrement [68].

○ **L'analyse fréquentielle**

L'analyse spectrale fait appel à un traitement du signal plus poussé que l'analyse temporelle. En effet, le signal issu de l'ECG sera analysé avec un algorithme utilisant la transformée de Fourier (Fast Fourier Transform : FFT) afin d'obtenir un spectre. Le spectre affichera sur une échelle de fréquences, la densité spectrale (en millisecondes au carré : ms^2) du signal étudié. L'échelle de fréquence a été subdivisée en 4 classes :

- Ultra Basses Fréquences (UBF : 0.0001-0.003 Hz),
- Très Basses Fréquences (TBF : 0.003-0.04 Hz),
- Basses Fréquences (BF : 0.04 à 0.15 Hz)
- Hautes Fréquences (HF : 0.15 à 0.4 Hz).

Les paramètres spectraux évoqués précédemment (UBF, TBF, BF, HF), la puissance spectrale totale (PSD = densité du spectre entier) ainsi que le rapport BF/HF sont calculés à partir de la FFT de l'ECG. Comme pour l'analyse temporelle, chaque paramètre peut être décliné et comparé selon différentes périodes ou activités. En termes de densité spectrale, la somme des UBF + TB représente 95 % du spectre total et la somme des BF + HF ne représentent que 5%. Cette différence complique l'interprétation puisque les variations de la puissance spectrale sont minimales en termes de valeurs absolues. Pour compléter les renseignements apportés par l'expression en valeur absolues (ms^2), l'expression des BF et HF va alors se faire en unités normalisées (« u.n. » ou normalized units).

Bien que certaines corrélations aient pu être établies entre les UBF, TBF et l'activité du SNA [68], les mécanismes de modulations de ces fréquences sont toujours non élucidés. En revanche, pour les BF et HF, ceux-ci ont pu être précisés.

Les HF reflètent essentiellement les modulations du SNP [69] et sont potentiellement influencées par le rythme respiratoire ce qui peut modifier l'interprétation sur des analyses de VFC à partir d'enregistrement courts sur 5 min dans lesquels il est important de fixer la fréquence respiratoire (généralement à 15 cycles par min) pour comparer les résultats dans le temps [70, 71].

Les conclusions sont moins unanimes concernant les BF, puisque elles peuvent être le reflet des modulations conjointes du SNS et du SNP ou seraient uniquement le reflet du SNS surtout si elles sont

exprimées en unités normalisées [68, 72]. Néanmoins, une récente étude ne montre aucune corrélation entre le BF et le SNS [73]. A cela vient s'ajouter l'influence du rythme respiratoire, qui apparaît dans les BF lorsqu'il est supérieur à 8 respirations / minutes.

Le rapport BF / HF, serait donc un reflet de la balance autonome (Task Force, 1996) puisqu'il permettrait de distinguer l'équilibre entre le SNS et le SNP, ou la prédominance d'une de ces composantes en fonction de la période étudiée (sommeil, effort...).

La variabilité sinusale est diminuée en cas d'hyperactivité sympathique. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque, il a été mis en évidence une diminution de la variabilité sinusale tant sur les paramètres temporels que spectraux. Certaines études ont montré également que cette baisse était corrélée positivement à la morbi-mortalité constituant ainsi un facteur pronostique [74, 75]. L'analyse des intervalles RR permet dans une certaine mesure d'avoir une quantification de la part sympathique et surtout parasympathique expliquant la variation de la fréquence cardiaque observée.

Ceci est surtout fiable concernant le parasympathique et son lien avec le spectre HF et les paramètres temporels comme le RMSSD et le PNN50. A contrario, les bandes de basse fréquence de la variabilité sinusale, ne renseignent pas rigoureusement sur le niveau de décharge du système nerveux orthosympathique. Ces paramètres sont également sous l'influence de la fonctionnalité de l'arc baroréflexe. Ainsi, des données montrent que la puissance spectrale de basse fréquence est souvent sans relation avec le spillover de la noradrénaline cardiaque ou avec la fréquence de décharge mesurée par microneurographie.

Un moyen de sensibiliser l'expression de l'activité sympathique est la réponse à la modification posturale (*tilt test*) qui a largement été étudiée lors de la validation de la technique [76]. De tous les stimuli, c'est une des situations qui permet la mesure d'une réponse orthosympathique appropriée par l'augmentation de l'énergie des bandes de basses fréquences. Cependant, la modification de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle lors du *tilt test* constitue un cas particulier. Plus généralement, les modifications cycliques à moyen et long terme de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont attribuables aux influences du système nerveux autonome provenant de la mise en jeu de l'arc baroréflexe.

ii. Le baroréflexe

Il existe une méthode invasive de mesure du baroréflexe qui consiste à monitorer la pression artérielle en continu via un capteur périphérique au doigt (système Finapres) et d'enregistrer les variations de FC

et de pression artérielle secondaire à l'administration de médicaments vasoconstricteur tels que la phényléphrine (technique de Oxford) ou vasodilatateur (nitroglycérine..). On obtient ainsi un coefficient de pente issue de l'analyse en régression linéaire de la courbe enregistrée [77]. A côté de ces méthodes, il existe des méthodes non invasives d'analyse du baroréflexe que l'on appelle l'analyse du baroréflexe spontané. Il s'agit toujours de monitorer en continu la pression artérielle et la fréquence cardiaque sur au moins 5 minutes mais sans modifier leur réponse de manière volontaire. Deux types d'analyse peuvent être effectués : une analyse séquentielle (time domain analysis) et une analyse spectrale. L'analyse séquentielle se base sur la détection d'au moins 3 ondes pressionnelles où il existe une corrélation (positive ou négative) entre l'intervalle RR et la pression systolique. En moyennant l'ensemble des coefficients de pente obtenus on obtient un index de baroréflexe spontané. L'analyse fréquentielle [78] par transformée de Fourier à partir des variations de FC et de pression artérielle systolique (PSA) permet de déterminer les puissances spectrales en basse fréquence (LF) et en haute fréquence (HF) de chacun des deux paramètres. Un index alpha est calculé comme la racine carrée du ratio de la puissance LF de la PSA sur la puissance LF de la FC (index alpha LF). Le même calcul peut être fait sur les puissances HF (index alpha HF).

iii. La scintigraphie cardiaque au MIBG

Il s'agit d'une technique permettant d'évaluer la fixation des catécholamines sur les cellules musculaires cardiaques. Dans l'insuffisance cardiaque, l'hyperactivité sympathique provoque au long cours une down régulation des récepteurs Béta adrénergique. Le MIBG marqué à l'iode radioactif rentre dans la composition des catécholamines libérées au niveau cardiaque. Ainsi dans l'insuffisance cardiaque, la diminution du nombre de récepteurs Béta adrénergiques se traduit par une moindre fixation du traceur MIBG sur le myocyte cardiaque. Cette baisse de fixation est proportionnelle à l'activation sympathique ce qui constitue un marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque.

iv. Mesure de la concentration en catécholamines circulantes

L'activité du SNS peut être également évaluée par la mesure de la concentration en catécholamines plasmatiques ainsi que de leurs métabolites de dégradation urinaires. Les principales catécholamines dosables dans le sang sont la norépinéphrine, l'épinéphrine, la noradrénaline et l'adrénaline. La concentration sanguine de ces molécules est le reflet de la sécrétion directe dans le sang des catécholamines produites par la glande surrénale mais également de la libération de catécholamines au niveau des fibres nerveuses efférentes sympathiques innervant les organes périphériques et qui diffusent dans le sang.

Ces techniques ont l'avantage d'être non invasives et donc facilement réalisables chez l'homme. L'évaluation de l'activité sympathique et parasympathique n'étant qu'indirecte, les variations rapides de l'activité végétative (via les réflexes) ne peuvent être captées grâce à ces techniques du fait d'un délai non négligeable entre l'activation des efférences sympathiques et parasympathique et la réponse de l'organe évalué. Ces techniques de mesure indirectes sont donc utiles pour l'estimation de variations durables du SNA.

b. Méthode directe d'évaluation du SNS : Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA)

i. Principes de la technique

Il s'agit de la seule technique d'évaluation directe du système nerveux sympathique. Mise au point dans les années 60 en Suède [79], elle a depuis été validée chez le sujet sain mais aussi dans l'insuffisance cardiaque.

Le principe de cette technique repose sur l'enregistrement, via une microélectrode en tungstène de 200 µm de diamètre insérée en sous-cutanée (un des seuls métaux encore assez rigide à ce diamètre et présentant des propriétés appropriées de conduction électrique), des potentiels d'action parcourant le nerf fibulaire (**figure 4**). Ce dernier est généralement choisi car facilement accessible et riche en fibre efférentes orthosympathiques. Il s'agit de l'activité efférente sympathique à destinée des vaisseaux artériels des muscles de la jambe concernée. On recueille ainsi en continu une activité électrique du nerf sous forme de pics ou burst dont le nombre par minute est proportionnel à l'activité sympathique du sujet. Il existe une relation étroite entre la MSNA et l'activité générale sympathique du sujet à chaque instant.

La technique permet l'enregistrement de la somme des potentiels d'action parcourant le nerf à chaque instant et donc provenant de plusieurs fibres efférentes musculaire ou cutanée ce qui constitue une limite d'interprétation et nécessite de s'assurer du bon positionnement de l'électrode en regard des fibres efférentes à destinée musculaire (MSNA en multi-unit).

Ainsi, au-delà du fait que le rythme et la forme des pics diffèrent suivant leur destinée musculaire (MSNA) ou cutanée (SSNA), la réponse à certaines manœuvres diffère également. Par ailleurs, plusieurs critères sont utilisés afin d'identifier un enregistrement d'activité orthosympathique efférente à destinée musculaire : la stimulation via la microélectrode avec une faible énergie (1 V, 0,2 msec, 1 Hz) provoque uniquement une contraction musculaire involontaire sans paresthésie ; le toucher de la peau correspondant au territoire de distribution du nerf fibulaire ne provoque pas de décharge sensitive

afférente ; enfin le tracé enregistré présente un aspect typique composé de bursts débutants durant la diastole et sont inhibés à chaque systole.

La respiration induit aussi des variations de la MSNA de repos avec un maximum d'activité à la fin de l'expiration et un minimum d'activité à la fin de l'inspiration [80] selon le principes des réflexes cardio-pulmonaire. Enfin, la réalisation d'une apnée volontaire en fin d'expiration entraîne une activation du système orthosympathique [81]. Cet exercice d'apnée volontaire est utilisé tout au long de l'examen exploratoire afin de valider le positionnement correct de la microélectrode dans les fibres orthosympathique à destinée musculaire. Ainsi, un déplacement de la microélectrode peut être objectivé par une absence de modification du tracé du neurogramme lors de l'apnée.

Elle permet également, après analyse du signal spécifique, le recueil de l'activité d'une seule fibre efférente sympathique (MSNA en single unit).

SNS: mesure par microneurographie

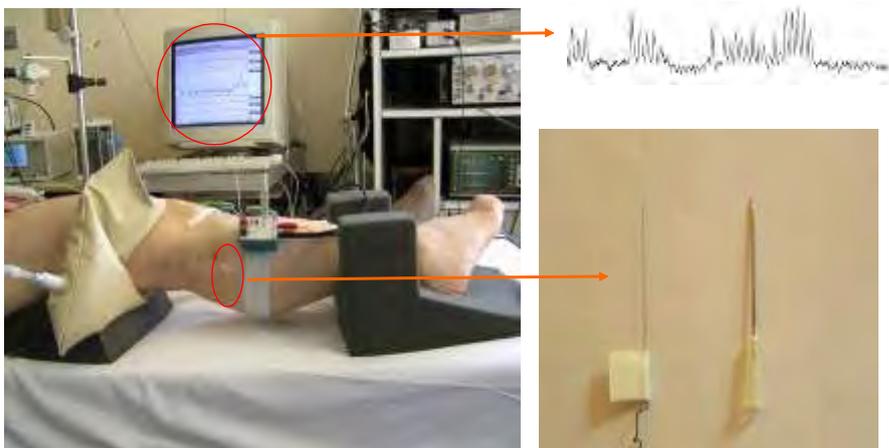


Figure 4 : microneurographie du nerf péroné (MSNA)

L'intensité de l'activité orthosympathique, lors d'un enregistrement multiunitaire, est quantifiée en comptabilisant le nombre de pics sur une période déterminée (5 minutes pour des conditions basales par exemple) et rapportée en bursts/min. Il est également possible d'exprimer l'activité en amplitude

absolue (arbitrary units, correspondant à l'activité en bursts/min multipliée par le voltage moyen de ces pics). Une limite importante à cette quantification est qu'elle n'est valable que pour un même tracé de neurogramme pour des données issues d'une microélectrode dont le positionnement n'a pas été modifié. En effet, l'amplitude absolue est influencée par la distance entre la microélectrode d'enregistrement et les fibres orthosympathiques. Elle varie donc d'un sujet à un autre et d'un enregistrement à un autre pour un même sujet. Lorsque l'objectif est d'étudier l'influence d'une intervention quelconque sur le trafic orthosympathique celui-ci est alors exprimé en bursts/min ou en pourcentage de variation d'amplitude par rapport à une valeur de départ. Ces deux manières de quantifier le trafic orthosympathique sont indépendantes des conditions d'enregistrement. L'activité est également exprimée en bursts/100 battements cardiaques. En effet, l'activité orthosympathique présente un effet chronotrope direct et à l'inverse chaque battement cardiaque est susceptible de générer un « burst » via le baroréflexe. Par conséquent, la quantification de l'activité rapportée à la fréquence cardiaque permet de renseigner sur la relation entre activité du système nerveux orthosympathique et fréquence cardiaque. D'un point de vue physiologique, il est considéré que l'activité orthosympathique ne peut excéder 1 burst pour 1 battement cardiaque.

L'interprétation des valeurs est basée sur des valeurs de référence obtenues chez les sujets sains [82, 83]. L'activité MSNA de repos peut varier selon plusieurs phénomènes physiologiques. L'âge augmente les valeurs [84]. Bien que les mécanismes de cette influence ne soient pas bien établis, il semble que cela pourrait compenser la moindre efficacité du baroréflexe lié au vieillissement permettant ainsi de maintenir une pression artérielle normale [85]. Il existe également des variations liées au sexe puisque l'activité de repos est plus haute chez les jeunes garçons. Cette différence disparaît cependant avec l'âge. D'autres situations courantes peuvent modifier l'activité MSNA de repos comme la consommation de cigarettes ou d'alcool.

Dans l'insuffisance cardiaque, la MSNA est augmentée au repos comme nous l'avons vu plus précédemment. Une valeur supérieure à 49 burst par minute est un facteur pronostic indépendant de mortalité [86].

ii. Protocole d'enregistrement de la MSNA

L'enregistrement de la MSNA peut être effectué en **situation de repos** mais également lors d'épreuves stimulant les récepteurs impliqués dans la régulation du système nerveux sympathique. On peut ainsi réaliser des enregistrements lors de plusieurs situations :

- Administration de gaz pour faire varier la CaO_2 ou la $CaCO_2$ pour tester les chémorécepteurs périphériques ou centraux

- Epreuve de handgrip (contraction isométrique des fléchisseurs des doigts et du poignet) pour réaliser une stimulation des ergorécepteurs musculo-articulaires (mécanoréflexe et métaboréflexe)
- Epreuve d'ischémie musculaire à l'aide d'un garrot artérioveineux pendant 3' pour stimuler les métaborécepteurs isolément après épreuve de handgrip
- Etude de la variation du baroréflexe spontané en corrélant la probabilité de décharge des bursts lors de chaque diastole en fonction du niveau de pression artérielle diastolique.

iii. Qualité métrologique de la mesure

Plusieurs observations permettent de démontrer la pertinence de cette méthode d'enregistrement.

L'activité enregistrée s'interrompt :

- Lorsque l'on bloque le nerf proximement (anesthésie) mais non distalement au site d'enregistrement,
- Lorsque l'on bloque le ganglion orthosympathique par un antagoniste pharmacologique.

La vitesse de conduction d'environ 1 m/sec est caractéristique des fibres orthosympathiques de type C (type III) [87, 88] et les activités mesurées simultanément à partir de deux nerfs différents chez un même sujet fournissent des résultats remarquablement similaires [89]. Lors de mesures simultanées de la MSNA et du spillover de la noradrénaline au niveau cardiaque ou au niveau rénal chez un sujet dans des conditions basales, les activités mesurées ont montré une corrélation positive significative. Aussi, il apparaît que la variabilité interindividuelle de l'activité orthosympathique de base observée, l'est dans les trois types de nerfs innervant des organes d'importance hémodynamique. Chez le sujet sain et selon certains auteurs chez le patient insuffisant cardiaque il existe une bonne corrélation entre le taux de catécholamines circulantes et le nombre de bursts par minute enregistrés par microneurographie.

Chez un sujet donné le nombre de bursts est reproductible sur un temps assez long, ce qui rend possible de contrôler les modifications de l'activité MSNA au cours du temps à la fois dans un contexte pathologique et à la fois lors de thérapeutiques interventionnelles. Le niveau d'activité mesuré est très reproductible chez les sujets sains (également chez les patients hypertendus et les patients insuffisants cardiaques quand leur traitement médicamenteux est stabilisé) lors d'évaluations répétées sur une période de plusieurs jours, de mois ou même d'années, indiquant que la mesure reflète les caractéristiques stables de l'activité orthosympathique. Des données chez des sujets jumeaux homozygotes montrent une activité MSNA équivalente ce qui permet d'évoquer un certain déterminisme génétique de l'activité de base de la MSNA [90].

A. Rôle du système nerveux autonome au cours de l'exercice physique

a. Réponses aiguës à l'exercice physique chez le sujet sain

Chez le sujet sain, la consommation en oxygène augmente avec l'intensité de l'exercice musculaire pour atteindre un plateau qui définit la consommation maximale d'oxygène ou VO_2 max. La puissance d'exercice à partir de laquelle la consommation en oxygène atteint son maximum est appelée Puissance Maximale Aérobie (PMA). Le VO_2 max. reflète la capacité aérobie et le niveau d'adaptation cardiovasculaire du sujet à l'exercice. Le VO_2 max. est corrélé à la capacité en endurance. Ainsi, il correspond au produit du débit cardiaque maximal par la différence artério-veineuse maximale en oxygène : $VO_2 = \text{Débit cardiaque} \times Da-v (O_2)$

Au cours de l'exercice physique, on note une évolution opposée des deux composantes du SNA. Dès les premiers instants le parasympathique diminue alors que l'orthosympathique augmente progressivement. Ceci induit une accélération de la FC et une augmentation de l'inotropisme et donc du débit cardiaque [91]. Parallèlement la pression artérielle augmente alors que les résistances artérielles périphériques baissent du fait d'une vasodilatation musculaire périphérique avec une augmentation de l'extraction de l'oxygène par les muscles actifs. Cette vasodilatation périphérique est principalement liée à la production de monoxyde d'azote (NO) induite par une augmentation du shear stress pariétal exercé sur l'endothélium par l'augmentation de la pression artérielle [92].

Ceci permet de délivrer l'oxygène de manière adaptée à la demande métabolique tout en permettant l'élimination des déchets produits avec un maintien du flux sanguin pour les organes vitaux sans variation excessive de la pression artérielle. **Le résultat de cette adaptation physiologique de la réponse végétative est le fruit d'une interrelation complexe intégrée au niveau du noyau du tractus solitaire et de l'hypothalamus entre la commande centrale et 4 grands réflexes végétatifs que nous avons décrits plus avant : le baroréflexe, l'ergoréflexe, le réflexe cardiopulmonaire et le chémoréflexe (figure 5).**

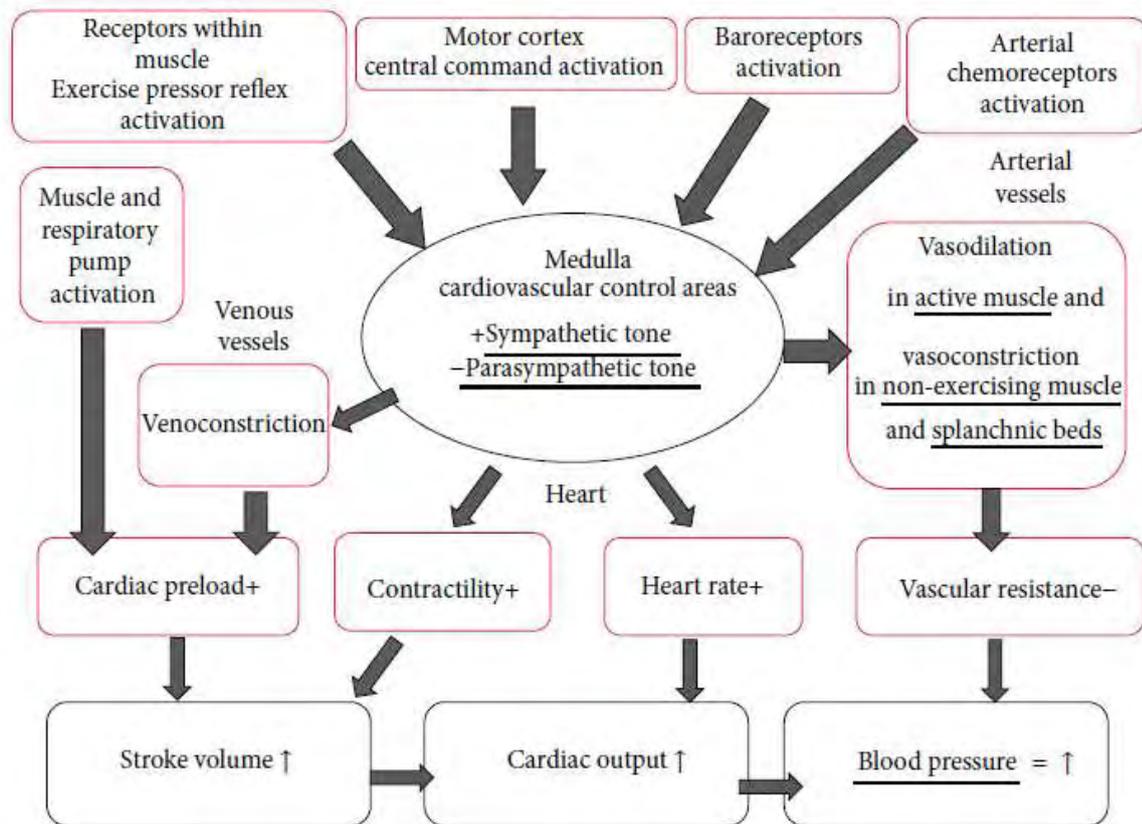


Figure 5 : régulation des réflexes du SNA au cours de l'exercice chez le sujet sain (tiré de Nobrega et al.[93])

i. La commande centrale

La commande centrale correspond à une activation des structures cérébrales du système sensorimoteur qui vont conduire à une stimulation simultanée des centres végétatifs cardiovasculaires localisés dans le bulbe. Cette activation est proportionnelle à l'intensité de l'exercice [94]. Cet effet a été suggéré dès la fin du 19^{ième} siècle par J.E. Johansson qui a montré à l'occasion d'une expérience chez le lapin que la fréquence cardiaque augmentait lors d'un exercice musculaire et non lors de la stimulation électrique de ces mêmes muscles. Plus tard, en 1913, A. Krogh observa que la rapidité de l'augmentation de la fréquence cardiaque après le début de l'exercice était un argument en plus vis-à-vis de la participation de la commande centrale dans l'activation sympathique et l'inhibition parasympathique. Plusieurs expériences ont par la suite démontré avec solidité le rôle de la commande centrale tant chez l'animal [95] que chez l'homme [96]. Plus récemment certains auteurs ont confirmé que son activation était indépendante de l'activation musculaire périphérique grâce à l'utilisation de l'hypnose durant un effort constant afin de moduler l'intensité perçue de l'exercice. Ces auteurs ont alors montré que la réponse

cardiovasculaire était accrue pour une sensation d'effort plus importante avec un rôle probable d'une activation de l'insula, du thalamus et du gyrus cingulaire antérieur [97].

Au-delà de ce mécanisme d'activation en « feed-forward », la commande centrale semble modifiée par l'ergoréflexe musculaire dont les afférences de type III et IV permettent de moduler son activité comme l'on montrée des expériences de blocage pharmacologique de ces afférences au niveau médullaire lors d'un exercice musculaire constant (lidocaïne ou fentanyl en épidural) [98, 99].

ii. Le baroréflexe

La relation entre la pression artérielle moyenne au niveau du sinus carotidien (mécanorécepteurs de type barorécepteurs) et la fréquence cardiaque ou la pression artérielle moyenne périphérique est classiquement exprimée selon une relation sigmoïdale inversée (**figure 6**). Ainsi on obtient un gain maximal du baroréflexe au milieu de la courbe et ce gain diminue pour les pressions les plus hautes ou les plus basses. Ces ajustements permettent une régulation quasi-instantanée de la pression artérielle via une modification du débit cardiaque mais surtout une adaptation des résistances vasculaires périphériques via l'activité sympathique en particulier lors de l'exercice physique [100-102]. A l'exercice, cette relation sigmoïdale va être modifiée, la courbe étant décalée vers la droite et le haut par rapport à celle du repos mais en conservant la même pente donc le même gain de réponse du baroréflexe, donc pour des valeurs plus élevées de pression du sinus carotidien. Ainsi, cette adaptation du baroréflexe permet une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours de l'effort tout en gardant la possibilité de réguler le régime de pression artérielle qui reste le but principal d'ajustement du baroréflexe. Cette activité persistante du baroréflexe permet également de limiter l'augmentation de l'activité sympathique pour des hautes intensités d'exercice limitant ainsi la vasoconstriction artérielle périphérique et cardiaque qui pourrait être préjudiciable pour la tolérance à l'effort [103]. En effet, comme on peut le constater sur la **figure 6**, si ce resetting du baroréflexe n'existait pas (absence de décalage de la courbe vers le haut et la droite), son efficacité serait diminuée pour des hauts régimes pressionnels. **Ce Resetting** du baroréflexe au cours de l'exercice physique est lié principalement à la diminution de l'activité parasympathique au cours de l'effort plutôt qu'à l'activation sympathique [104-106]. Elle est déterminée par l'activation de la commande centrale ou de l'ergoréflexe, indépendamment [107] ou en combinaison [108].

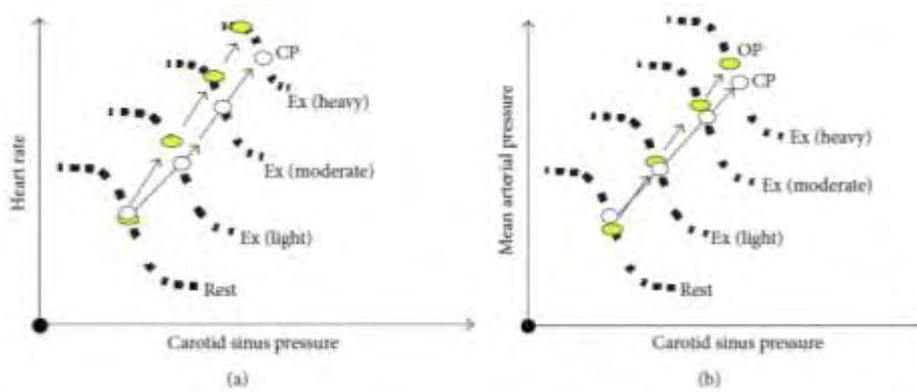


Figure 6 : évolution du baroréflexe au repos et à l'exercice physique (tiré de Raven et al. [105])

iii. Le chémoréflexe

Le **chémoréflexe** participe également à la modulation du SNA au cours de l'exercice. Classiquement impliqué dans l'augmentation de la réponse sympathique à l'exercice en situation hypoxique [109] ce n'est que récemment que son rôle sur le SNA en normoxie a été démontré lors de l'exercice physique [110, 111]. En effet dans ces études, il a été montré que l'activation du chémoréflexe participait à la vasoconstriction artérielle médiée par le sympathique durant l'exercice physique via un stimulus différent de l'oxygène étant donné l'absence de variation de la pression partielle en oxygène artériel. En effet, plusieurs autres médiateurs sécrétés durant l'exercice sont susceptibles de stimuler les chémorécepteurs carotidiens comme le potassium [112], l'angiotensine [113], les catécholamines [114], l'adénosine [115], le stress oxydatif [116] ou l'augmentation de température [117]. Il est par ailleurs très probable que la sensibilité du chémoréflexe soit modifiée au cours de l'exercice soit par l'influence de la commande centrale, soit des autres réflexes du SNA comme le baroréflexe ou l'ergoréflexe lorsqu'ils sont eux même activés.

iv. L'ergoréflexe

L'**ergoréflexe** musculaire est composé classiquement de deux entités : le mécanoréflexe et le métaboréflexe. L'originalité de ce réflexe par rapport aux autres est qu'il provient directement de l'effecteur principal de l'exercice physique qu'est le muscle strié squelettique. Ce réflexe participe précocement à la réponse pressionnelle via une stimulation des afférences du groupe III pour les mécanorécepteurs principalement [118] et du groupe IV plutôt pour les métaborécepteurs [119]. Le métaboréflexe agit en augmentant la réponse sympathique et donc en augmentant la fréquence

cardiaque, le débit cardiaque et en provoquant une vasoconstriction artérielle et veineuse. Le mécanoréflexe induit une diminution de l'activité parasympathique principalement et donc une réponse chronotrope rapide après le début de l'exercice [120].

v. Evolution du SNA à l'arrêt de l'exercice

Les données concernant l'évolution du SNA en récupération sont rares. A l'arrêt de l'exercice, on assiste à une augmentation rapide de l'activité parasympathique [121, 122] et à une diminution secondaire de l'activité sympathique [123, 124] . Le retour aux valeurs de repos est très progressif et prend plusieurs heures [125], l'intensité de la réponse semblant proportionnelle à celle du volume de l'exercice. Ainsi on note une augmentation en rebond de l'activité parasympathique deux jours après un exercice prolongé (75 km de ski randonnée)[126]. L'intensité de l'exercice (faible intensité en continu par rapport à haute intensité en intermittent de type SWEET) semble ne pas modifier l'équilibre végétatif à 48h de l'exercice alors que la variabilité sinusale est modifiée à 30 min post exercice. En effet, l'exercice intermittent semble induire une réactivation parasympathique moins importante (HF plus bas) probablement en lien avec une intensité d'exercice plus importante qui induit pendant l'exercice une plus grande activation sympathique et une diminution du tonus vagal majorée [125]. Il faut souligner que ce type d'exercice intermittent est différent de celui que nous avons étudié dans notre travail comme nous le verrons plus après. En effet, dans cette étude les pics d'intensité correspondaient à la puissance maximale sur 1 minute avec une base de 4 minutes à intensité correspondant au SV1. Notre protocole est moins intense puisque correspondant à une alternance entre 30 secondes à puissance maximale et 30 secondes de récupération passive [127].

b. Réponses aiguës à l'exercice physique chez l'insuffisant cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque à fonction systolique altérée, le plateau de consommation maximale d'oxygène n'est généralement pas atteint car limité par les signes fonctionnels (dyspnée, fatigue musculaire) d'autant plus importants que le stade est sévère [128]. En conséquence, le terme de VO_2 max est habituellement remplacé par le terme de pic de VO_2 . Ce paramètre est un des facteurs pronostic principaux de l'insuffisance cardiaque même si une corrélation parfaite n' a pu être mise en évidence entre les stades de gravité de la classification de la NYHA et le pic de VO_2 [129]. Néanmoins, un pic de $VO_2 < 10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ est un des critères de transplantation cardiaque rapide [130].

Chez les insuffisants cardiaques, l'adaptation à l'exercice présente des limitations d'origine cardiaque mais aussi et surtout d'origine périphérique [131]. A chaque niveau la dysfonction du système nerveux autonome joue un rôle clé.

i. Limitation d'origine cardiaque

Sur le plan cardiaque, l'augmentation du débit est limitée à l'exercice. En effet, le Volume d'éjection systolique, déjà altéré au repos, augmente mais dans des proportions moindres que chez le sujet sain (réduction de l'inotropisme). La réserve cardiaque, définie comme la différence entre la FC maximale à l'exercice physique et la fréquence cardiaque de repos, est diminuée (altération du chronotropisme). En effet, la FC de repos est plus haute chez les insuffisants cardiaques et la fréquence cardiaque maximale est souvent limitée par l'utilisation des Béta-bloquants [132].

Cependant, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'altération de la fraction d'éjection du VG et l'adaptation cardiovasculaire à l'exercice [133, 134]. De plus, il n'y aurait pas de corrélation entre le pic de VO₂ et l'augmentation du débit cardiaque à l'exercice [135].

ii. Limitation d'origine périphérique

D'autres facteurs expliquent donc cette limitation à l'exercice. En effet, plusieurs auteurs ont définis la notion de véritable myopathie de l'insuffisant cardiaque [131]. Celle-ci est caractérisée par une diminution du volume musculaire, du nombre de capillaires, d'un changement de composition du muscle (diminution des fibres de type I lente oxydative, diminution de la quantité des enzymes du cycle oxydatif [136]. Cette myopathie est le résultat de l'activation au long cours du système sympathique (**figure 7**) et par ailleurs de multiples facteurs systémiques inflammatoires qui aboutissent à l'apparition de cette sarcopénie [137, 138]. Nous avons également déjà souligné la contribution de cette atteinte musculaire dans l'hyperactivité de l'ergoréflexe et la survenue de la dyspnée. L'ensemble de ces éléments suggère que la perte de performance musculaire soit un facteur prépondérant du déconditionnement à l'exercice des sujets insuffisants cardiaques.

Fig. 1 Mechanisms leading from primary myocardial dysfunction to skeletal muscle myopathy and exercise intolerance in CHF

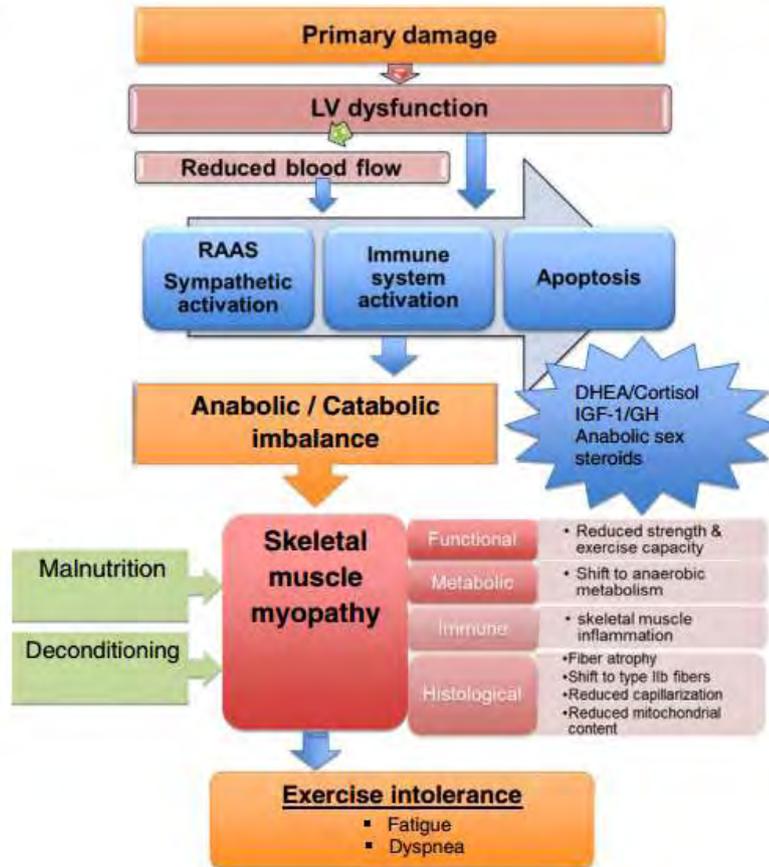


Figure 7 : mécanismes physiopathologiques de la « myopathie de l'insuffisance cardiaque » (tiré de [139])

iii. Rôle des réflexes du SNA durant l'exercice chez l'insuffisant cardiaque

Les réflexes du SNA au cours de l'exercice sont modifiés dans l'insuffisance cardiaque et sont corrélés à l'intolérance à l'effort. Globalement on constate, au repos comme à l'exercice, un excès d'activation sympathique et une défaillance du tonus vagal en récupération [140, 141].

1. La commande centrale

Dans l'insuffisance cardiaque il existe des données expérimentales chez l'animal qui montrent que la commande centrale présente une hypersensibilité lors de l'exercice et participe à l'hyperactivité

sympathique observée [142]. Ceci confirme les éléments cliniques pressentis même s'il n'y a pas de preuve que cela est vrai chez l'homme [140].

2. Le baroréflexe

Comme nous l'avons décrit plus avant, au repos le baroréflexe est désensibilisé [21, 143]. A l'exercice on note également une désensibilisation pour une gamme d'intensité large [144]. L'activation du baroréflexe au cours de l'exercice ayant un rôle dans l'atténuation de la vasoconstriction musculaire périphérique induite par l'activation de l'ergoréflexe, ces modifications participent à une augmentation de la vasoconstriction des muscles actifs et donc une limitation de leur perfusion [144].

3. Le chémoréflexe

Comme nous l'avons vu précédemment le chémoréflexe présente pour certains patients une hypersensibilité et ceci est associé à une gravité plus importante de la maladie [24]. A l'exercice, il existe des arguments confirmant cette observation. En effet, la mesure de la réponse ventilatoire lors de l'augmentation du CO₂ expiré permet une estimation de la sensibilité des chémoréflexes. Ceci est calculé par le coefficient de pente de la droite de régression linéaire entre les valeurs du débit respiratoire et celles du débit de CO₂ expiré (pente VE/VCO₂). Plus la pente est importante, plus la dyspnée est sévère (stade NYHA élevé) et la maladie grave. Un seuil de supérieur à 35° est souvent retenu comme critère pronostic défavorable dans l'insuffisance cardiaque [145]. Un autre témoin de l'altération du chémoréflexe à l'exercice est probablement l'existence d'oscillation per effort du débit respiratoire. Ces variations brutales et rythmées du débit ventilatoire (VE) sont également associées à un pronostic défavorable [146].

4. L'ergoréflexe

Comme nous l'avons vu plus haut, la sensibilité de l'ergoréflexe est augmentée dans l'insuffisance cardiaque. L'activation de l'ergoréflexe au cours de l'exercice entraîne une plus faible augmentation du débit cardiaque et une plus forte vasoconstriction périphérique. Ces données sont issues de travaux [147-149] chez le chien chez lequel a été induite une insuffisance cardiaque systolique par stimulation ventriculaire rapide. Dans ces études, on note que l'activation de l'ergoréflexe au cours d'un exercice

modéré ou intense, produit chez l'animal sain une élévation hémodynamique issue principalement d'une augmentation du débit cardiaque et minoritairement d'une vasoconstriction artérielle périphérique. Dans l'insuffisance cardiaque, cette activation produit une réaction inverse avec principalement une augmentation de la pression artérielle par effet vasoconstricteur périphérique.

Au total, l'insuffisance cardiaque induit une modification profonde du fonctionnement des réflexes du SNA cardiovasculaire qui explique la limitation observée lors d'un exercice physique. L'hyperactivité sympathique induit également des modifications des fibres musculaires striées squelettiques qui altère le fonctionnement du muscle à l'exercice. Ces adaptations végétatives qui sont présentes à des degrés de sévérité différents selon les patients sont des cibles potentielles des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

B. Techniques rééducatives dans l'insuffisance cardiaque : impact sur le système nerveux autonome

a. Origine du concept de réadaptation cardiovasculaire dans l'insuffisance cardiaque

Si actuellement la question de l'entraînement des insuffisants cardiaques peut sembler incongrue, il a fallu attendre 1979 pour que Lee [150] entraîne des patients insuffisants cardiaques. Sur la base des effets bénéfiques de l'entraînement démontrés chez le patient coronarien, cet auteur propose le même traitement à des insuffisants cardiaques ischémiques. Il s'interroge cependant sur le bien-fondé d'une augmentation de l'activité physique qui pourrait induire une dégradation de la fonction ventriculaire. Pour Conn [151] c'est aussi la base des améliorations de l'aptitude aérobie de patients post-infarctus qui sert de départ à ses interrogations. Cependant, il s'appuie aussi sur le fait que les adaptations retrouvées sont périphériques et non centrales. Ainsi, l'entraînement pourrait être une thérapeutique appropriée pour l'insuffisant cardiaque. Il semble que l'initiation des premiers travaux sur l'entraînement dans l'insuffisance cardiaque puise sa genèse à la fois dans les travaux antérieurs effectués chez le patient coronarien et dans la possibilité d'effets non délétères pour le cœur.

Une autre approche [152], justifiant l'entraînement des patients insuffisants cardiaques, est le parallélisme qui existe entre l'insuffisance cardiaque et le déconditionnement des sujets sédentaires ou le désentraînement des sujets actifs.

De nombreuses anomalies existent conjointement dans ces deux états. De façon générale, une diminution de VO₂ max. est observée. Les paramètres expliquant cette diminution sont une diminution du débit cardiaque et une diminution de la différence artério-veineuse en oxygène (CaO₂ - CvO₂). Chez le sujet déconditionné, cette diminution de VO₂ max. est relative à la durée de l'arrêt d'activité physique [153]. Cette réduction est indépendante de l'âge et du sexe [154]. La réduction du débit cardiaque est expliquée par une réduction du volume d'éjection systolique [153] qui n'est pas compensée par une augmentation de la fréquence cardiaque maximale (FC max.) [155]. Pour les niveaux sous maximaux, la diminution du volume d'éjection est contre balancée par un accroissement de la fréquence cardiaque (FC) [155, 156]. Cet accroissement de la FC est expliqué par une stimulation du système nerveux sympathique [157], qui est associée à une diminution de la variabilité de la FC [158]. La diminution de la [CaO₂ - CvO₂] peut être expliquée par une réduction des enzymes oxydatives [159] et de la capillarisation [160]. Les 3 premières semaines de déconditionnement semblent influencer uniquement le volume d'éjection systolique. La réduction de la [CaO₂ - CvO₂] n'intervient que plus lentement et explique les réductions progressives au long cours de VO₂ max [161]. Toutes ces modifications sont présentes dans l'insuffisance cardiaque. Une réduction de la taille des muscles est aussi présente et peut expliquer une réduction de VO₂ max.

Dans la prise en charge globale de ces patients, l'amélioration des déterminants centraux de la capacité aérobie est probablement non suffisante. Par contre, agir précocement sur la fonction musculaire de ces patients afin d'éviter le cercle vicieux du déconditionnement et donc agir sur les déterminants périphériques de la capacité aérobie est un objectif réaliste et indispensable.

b. Efficacité de la prise en charge rééducative

Depuis deux décennies, l'exercice physique est un des piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique avec un niveau de preuve d'efficacité IA sur les dernières recommandations de l'ESC et IB de l'AHA [2, 162-164]. Ce type de prise en charge a montré une réduction des ré hospitalisations [165, 166]

avec des résultats plus incertains sur la mortalité [165, 167, 168] . Néanmoins, l'impact le plus important concerne l'aptitude physique et la qualité de vie qui sont des éléments complémentaires des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, bien que très disparates, ces programmes permettent d'observer une augmentation du pic de VO₂ au minimum de 8 % et pouvant aller jusqu'à 30 % [100, 167, 169-171] ainsi que du 1er seuil ventilatoire [167, 172-175]. Cette amélioration apparaît dès la troisième semaine et se poursuit jusqu'au sixième mois. Cette amélioration du VO₂ est confirmée par l'amélioration des performances au test de marche des 6 minutes. Si l'entraînement est arrêté, on observe une diminution progressive du VO₂ max dans les mêmes amplitudes que son augmentation [176] et avec la même durée [173]. L'augmentation du premier seuil ventilatoire, qui correspond au début de la sollicitation du métabolisme anaérobie lactique, se poursuit jusqu'à la 26^{ème} semaine alors que le VO₂ max se stabilise à la 16^{ème} semaine [177].

Contrairement au sujet sain, chez l'insuffisant cardiaque cette amélioration du VO₂ à l'exercice est peu en rapport avec une majoration de la fraction d'éjection systolique [178] . Le débit cardiaque reste inchangé selon certains auteurs [179] ou est légèrement accru selon d'autres [180]. La fréquence cardiaque diminue au repos [169, 177, 179] et pour des niveaux sous maximaux d'exercice. Au pic de l'effort, la fréquence cardiaque est soit stable, soit augmentée.

Chez l'insuffisant cardiaque, le réentraînement permet de réduire les résistances vasculaires périphériques en améliorant la fonction endothéliale permettant une libération accrue d'oxyde nitrique par l'endothélium [181, 182]. Le débit sanguin musculaire présente une augmentation avec conjointement une diminution des résistances vasculaires périphériques [179]. Le double produit reflétant la demande en oxygène du myocarde est diminué pour des niveaux sous maximaux [180].

L'exercice aérobie permet de limiter la réponse ventilatoire à l'effort en particulier en réduisant l'ergoréflexe comme nous l'avons vu précédemment [183]. La ventilation est réduite pour des niveaux de charge sous maximale [128, 174, 180, 184]. Ce résultat n'est cependant pas retrouvé par toutes les études [185]. Lors d'un exercice maximal, la ventilation est augmentée [128, 186]. Le rejet de gaz carbonique (CO₂) suit la cinétique de la ventilation. Il est diminué pour des niveaux sous maximaux et augmenté à l'acmé de l'effort [128]. La lactacidémie (taux d'acide lactique dans le sang) présente une cinétique identique avec une réduction pour des niveaux sous maximaux et une augmentation à l'exercice maximal [186]. Une diminution des équivalents respiratoires en CO₂ est observée [174, 184]. Cette diminution se stabilise à la 26^{ème} semaine d'entraînement tout comme le seuil ventilatoire [177]. Le régime ventilatoire est modifié avec une réduction de la fréquence respiratoire et une augmentation

du volume courant [184]. La relation VE/VCO₂ présente une pente diminuée avec des valeurs qui évoluent de 38,6 à 35,5 [174] et de 38 à 34 degrés [180] après entraînement.

Parallèlement, il a été mis en évidence une réduction de la production locale musculaire de certains marqueurs inflammatoires comme le TNF alpha, l'IL-1 ou l'IL-6 [187].

Sur le plan musculaire, le réentraînement serait responsable de modifications histologiques : en effet, on observe une augmentation du nombre et du volume des mitochondries, une plus grande proportion de fibre de type I et une augmentation du nombre et de l'activité des enzymes oxydatives après réalisation d'un tel programme de réentraînement [188].

c. Modalités des programmes de réadaptation cardiaque

La prise en charge en réadaptation cardiovasculaire comprend deux grands ensembles : la réadaptation à l'effort et l'éducation thérapeutique. Dans cette thèse nous ne traiterons que la partie réadaptation à l'effort. Pour avoir le meilleur impact sur l'aptitude physique dans l'insuffisance cardiaque, les programmes d'activité physique dans l'insuffisance cardiaque doivent idéalement être composés de deux types d'exercice : le réentraînement aérobic et le renforcement musculaire périphérique. Néanmoins, de plus en plus de modalités sont associées à ces deux techniques comme le renforcement musculaire diaphragmatique, l'électromyostimulation ou encore des techniques de relaxation comme le tai chi ou le Qi Gong.

i. Le réentraînement aérobic : essor de l'exercice intermittent à haute intensité

Il s'agit tout d'abord de programmes d'entraînement aérobic sur cycloergomètre ou tapis roulant, le travail en piscine ayant moins de preuve de sécurité dans cette population. A l'image des thérapeutiques pharmacologiques, les modalités de ces programmes ont été décrites sous forme de consensus d'expert où quelques aspects font encore l'objet de controverse en particulier concernant la question de l'intensité de l'exercice et le moment le plus opportun pour démarrer ce type de programme [189, 190].

Généralement, l'exercice physique aérobic dans l'insuffisance cardiaque est initié en état stable et avec un délai d'au moins un mois d'un épisode de décompensation cardiaque. L'intensité de l'exercice est

déterminée à partir du recueil des paramètres issus de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire résumés sur la **figure 8**.

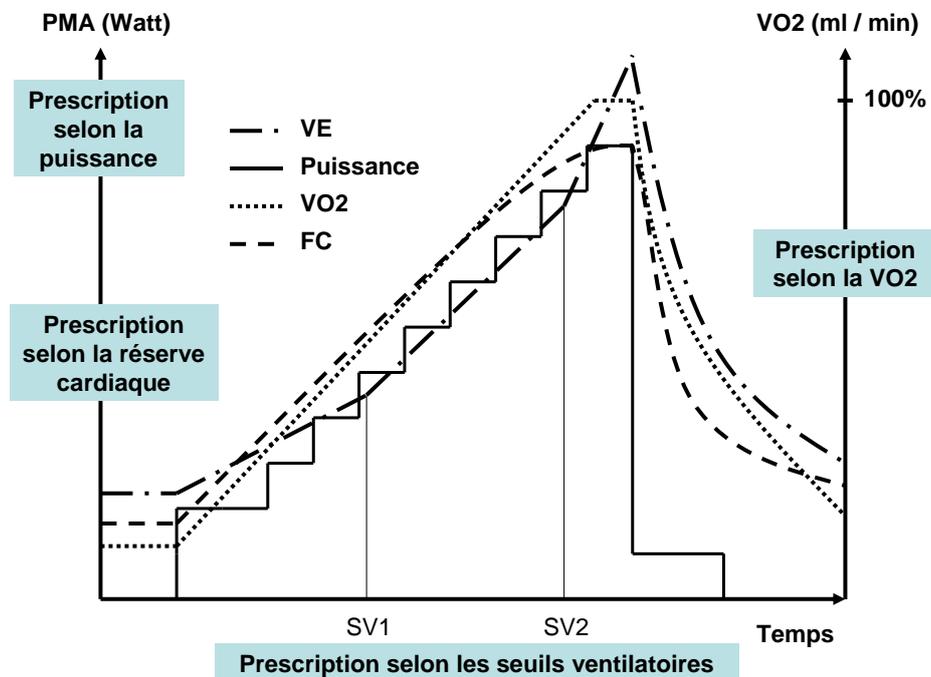


Figure 8. Paramètres de choix, issus de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire, pour la prescription du réentraînement à l'effort global chez l'insuffisant cardiaque.

➔ **Durée** : Ces programmes sont de durée très variable allant de 4 semaines à 12 mois. Néanmoins la durée consensuelle est de 8 semaines dans la plupart des études cliniques. Ils s'appuient, au moins dans la phase initiale, sur des séances encadrées. Ces séances ont une durée de 30 à 45 minutes et un rythme de 3 à 5 séances par semaine. Chaque séance comprend une phase d'échauffement de 5 à 10 minutes.

➔ **Intensité** : Ce paramètre fait l'objet depuis quelques années d'une remise en question puisque l'intensité modérée continue qui était jusqu'à présent uniquement utilisée, est concurrencée par l'exercice intermittent à haute intensité. Cette dernière modalité est caractérisée par une alternance de plages d'exercice à haute intensité avec des plages de récupération soit actives soit passives. Ce type d'entraînement a été proposé initialement en

1997[191] et a depuis fait l'objet de plusieurs études validant son utilisation dans certaines situations d'insuffisance cardiaque systolique [189].

Plusieurs études ont actuellement démontré la faisabilité et l'efficacité d'un entraînement en créneaux ou intermittent chez l'insuffisant cardiaque avec en particulier des bénéfices plus importants qu'avec l'exercice continu [192] concernant l'amélioration du pic de VO₂ [193]. L'effet sur le remodelage cardiaque est quant à lui encore incertain même si les travaux de Wislof ont mis en évidence en 2007 une amélioration très significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (passant de 28 à 38% dans le groupe intermittent) après 12 semaines d'exercice intermittent (3 fois par semaine) à haute intensité sur tapis roulant [194].

Dans l'étude de Guiraud [195] différents déterminants de l'exercice intermittent ont été testé chez des patients avec insuffisance coronarienne. Ainsi, le protocole d'exercice intermittent court à haute intensité alternant 30'' à 100% de puissance maximale avec 30'' de récupération passive a montré sa supériorité concernant la tolérance à l'effort et le pourcentage de temps passé au-dessus de 80% du VO₂max. Ce type d'exercice a secondairement été testé et donc validé dans l'insuffisance cardiaque systolique [196]. Nous avons donc choisi cette modalité pour nos travaux sur l'intensité de l'exercice dans l'insuffisance cardiaque.

L'exercice intermittent induit théoriquement une réponse cardio-vasculaire différente de celle retrouvée pendant un exercice continu, ce qui d'ailleurs doit potentiellement expliquer les effets différentiels obtenus en termes d'aptitude physique. En effet, la fréquence cardiaque et la pression artérielle mais également les paramètres respiratoires (VO₂, VE) subissent des hausses et des baisses régulières selon les pics et les bases durant l'exercice intermittent alors que dans l'exercice continu ces paramètres restent quasi stables. Néanmoins, ces différences sont atténuées selon le type d'exercice intermittent en fonction de la durée et de l'intensité des pics et des bases. De plus, il a été mis en évidence dans l'insuffisance cardiaque chronique que la moyenne de ces paramètres ne semblaient pas différer entre un exercice continu à 60 % de la puissance maximale aérobie (PMA) et un exercice intermittent à haute intensité isocalorique (2 répétitions de 8 blocs de 30 secondes à 100 % de la PMA / 30 secondes passives séparées par 4 minutes passives) [197]. Cette étude mettait en évidence une augmentation de l'efficacité musculaire avec une puissance moyenne développée supérieure dans l'exercice intermittent. Concernant les paramètres hémodynamiques, les mesures de fréquence cardiaque étaient en moyenne semblables mais les auteurs ne rapportent pas les données continues. Enfin la pression artérielle n'était mesurée que toutes les 2 minutes et non continuellement comme avec un système Finapres par exemple. Les auteurs concluent donc à une stimulation centrale globalement comparable mais une efficacité musculaire périphérique plus importante dans le cas de l'exercice intermittent testé. Cette même équipe a évalué la réponse centrale

cardiovasculaire par bioimpédancemétrie cardiaque selon le même protocole. Il en ressort que la consommation d'oxygène moyenne est légèrement moindre dans l'exercice intermittent mais les valeurs de débit cardiaque, et de différence artérioveineuse en oxygène à l'exercice sont similaires.

Si l'on considère les résultats des autres équipes qui ont testé des modalités d'exercice intermittent différentes on note des conclusions complémentaires. Meyer et al [191] ont montré que la sollicitation centrale estimée par la puissance circulatoire ($PSA \times FC$), le taux de catécholamine semblait moindre dans l'exercice intermittent alors que le taux de lactate était plus important témoignant d'une plus haute sollicitation musculaire périphérique. Le protocole d'exercice intermittent était néanmoins différent ce qui ne permet pas de conclure définitivement.

En synthèse, l'exercice intermittent semble associé à une sollicitation cardiovasculaire qui n'est pas supérieure à l'exercice continu ce qui est particulièrement rassurant dans l'insuffisance cardiaque chronique. Il est en tout cas pourvoyeur d'une meilleure efficacité musculaire périphérique et semble donc mieux toléré par les patients.

► Effet sur le système nerveux autonome

Concernant le réentraînement à l'effort, plusieurs travaux ont montré une réduction de la MSNA après un programme de réentraînement à l'effort de type continu à intensité modérée [198-200]. Ceci est également retrouvé sur d'autres paramètres d'évaluation du SNA comme la variabilité sinusale qui s'améliore comme nous l'avons déjà vu [74, 201] mais également le taux des catécholamines qui tend à diminuer avec l'activité aérobie [180, 202]. Sur le modèle animal d'insuffisance cardiaque systolique, ces effets sont liés à une modulation du tonus sympathique central dont les mécanismes intriqués les uns aux autres sont bien décrits sur le plan expérimental [203]. On note en particulier au niveau de certains neurones de l'hypothalamus (noyau paraventriculaire), une diminution de sécrétion d'angiotensine 2 [204], une augmentation de sécrétion de NO [205], une augmentation de sécrétion du GABA [206], une diminution de la voie glutamatergique [207], . Il existe aussi un effet de l'exercice au niveau des récepteurs adrénergiques avec une augmentation de la sensibilité des récepteurs β adrénergiques cardiaques [208, 209] et des récepteurs α_2 adrénergiques [210] via notamment une réduction de l'activité de l'enzyme GRK2 (enzyme inhibant la signalisation intracellulaire des récepteurs adrénergiques).

ii. Le renforcement musculaire périphérique

Plus récemment, des programmes de renforcement musculaires ont été aussi proposés afin de lutter contre l'amyotrophie [211]. Ceux-ci sont basés sur le principe du circuit training avec travail successif de différentes chaînes musculaires au cours de chaque séance. Les charges utilisées sont toujours inférieures à 60% de la 1RM (résistance maximale) avec un nombre de répétitions variable selon le degré de déconditionnement. Le renforcement est de type concentrique et excentrique avec possibilité d'utilisation de programme d'isocinétisme (**tableau 2**). Sous couverts du respect des contre-indications et d'un travail sans bloquer la ventilation, le renforcement musculaire est parfaitement bien toléré avec un bénéfice complémentaire du réentraînement aérobique concernant les performances à l'effort.

Training programme	Training objectives	Stress form	Intensity	Repetitions	Training volume
Step I - Pre-training	To learn and practise the correct implementation, to learn perception, to improve intermuscular co-ordination	Dynamic	<30% 1-RM. RPE < 12	5–10	2–3 training sessions per week, 1–3 circuits during each session
Step II - Resistance/ endurance training	To improve local aerobic endurance and intermuscular co-ordination	Dynamic	30–40% 1-RM. RPE 12–13	12–25	2–3 sessions per week, 1 circuit per session
Step III - Strength training. Muscle build-up training	To increase muscle mass (hypertrophy), to improve intramuscular co-ordination	Dynamic	40–60% 1-RM. RPE < 15	8–15	2–3 sessions per week, 1 circuit per session

Tableau 2 : recommandations concernant le renforcement musculaire dans l'insuffisance cardiaque chronique (tiré de Piepoli et al.[189])

► Effet sur le système nerveux autonome

Concernant le renforcement musculaire il n'y a pas eu à notre connaissance de travaux réalisés chez l'insuffisant cardiaque concernant l'effet sur le SNA. Seules des études sur sujets sains ont permis de mettre en évidence une absence de modification de la MSNA de repos après renforcement musculaire [212, 213]. Une étude récente [214] a montré une potentialisation de la MSNA lors d'épreuve de handgrip sans modification des valeurs de MSNA en situation d'ischémie ce qui évoque une probable adaptation centrale couplée à une potentialisation des motoneurones plus qu'à une adaptation périphérique des mécanorécepteurs musculo-articulaires.

iii. Le renforcement musculaire diaphragmatique

L'insuffisance cardiaque induit une modification histologique, métabolique et fonctionnelle des muscles inspiratoire dont le diaphragme est le principal acteur. La faiblesse des muscles inspiratoire (qui se

définit comme une Pression maximale inspiratoire < 70% de la théorique) qui se voit chez 30 à 50% des patients insuffisant cardiaques chronique est corrélée à la réduction des capacités fonctionnelles, d'une baisse de la qualité de vie et d'un pronostic défavorable [215, 216]. Cette déficience des muscles diaphragmatique participe à l'hyperactivité sympathique au repos et à l'effort. En effet, la contraction des muscles respiratoires est à l'origine d'un métaboréflexe d'origine respiratoire (nommé métaboréflexe inspiratoire) qui induit une stimulation des centres sympathiques et donc une élévation de la MSNA [217]. En cas de déficience de ces muscles, comme dans l'insuffisance cardiaque chronique, il se produit une plus grande stimulation de ce réflexe à l'origine d'un excès de réponse sympathique et donc une limitation de la perfusion musculaire périphérique et une plus grande réponse ventilatoire à l'origine des symptômes à l'exercice physique [218]. On note également un mécanisme de limitation de l'oxygénation des muscles diaphragmatique durant l'exercice qui stimule plus précocement le métaboréflexe inspiratoire [219]. De plus il a été montré que l'adjonction d'une ventilation non invasive permettant de diminuer le travail des muscles inspiratoires permettait une augmentation de la perfusion musculaire périphérique [220, 221] ainsi que le débit cardiaque [220]. Néanmoins, une récente étude (SERVE-HF) testant l'intérêt d'une ventilation non invasive sous forme de ventilation auto-asservie sur plusieurs semaines dans le cas d'apnée centrale du sommeil chez des patients en insuffisance cardiaque systolique a montré un effet délétère sur la mortalité ce qui en limite les indications [222].

Inspiré par la prise en charge de la BPCO, l'entraînement spécifique des muscles inspiratoires a été initié dans l'insuffisance cardiaque chronique dans les années 90 par l'équipe de Mancini[223]. Les sessions étaient réalisées trois fois par semaine pendant trois mois, associant un travail des capacités ventilatoires maximales en hyperpnée isocapnique, un travail en inspiration contre-résistance à 30% de la P_{lmax} (en utilisant le système THRESHOLD IMT©) et un travail de renforcement musculaire inspiratoire et expiratoire à intensité maximale à l'aide d'un appareil à deux voies (inspiratoire et expiratoire) mais avec un diamètre limité à 18 gauges ce qui augmente la résistance. D'autres protocoles ont par la suite été testés et globalement on note une efficacité de ces techniques que la dyspnée, mais également sur l'amélioration de l'aptitude physique, de la qualité de vie [224, 225].

iv. Les techniques de relaxation

A côté des techniques de réentraînement physique, des techniques de relaxation psychique sont souvent utilisées dans la prise en charge rééducative des patients en insuffisance cardiaque. Plusieurs techniques ont montré leur efficacité dans l'amélioration de la qualité de vie notamment psychique,

comme le Yoga [226], le tai chi [227], la méditation [228]. Il existe des preuves de l'influence de ces techniques sur le SNA cardiovasculaire chez les sujets sains ce qui permet d'expliquer en partie leurs bénéfices. Néanmoins dans l'insuffisance cardiaque, peu d'études ont analysé leur influence sur le dérèglement de la balance végétative. Ainsi, la méditation guidée par une bande sonore durant 12 semaines 2 fois par jour en autoadministration à domicile, a engendré une diminution significative de la sécrétion des catécholamines ainsi qu'une diminution de la pente VE/VCO₂ chez 19 patients en insuffisance cardiaque systolique randomisés contre soins courants [228].

v. L'électromyostimulation basse fréquence des membres inférieurs

En France, la réentraînement à l'effort dans l'insuffisance cardiaque bénéficie d'un remboursement auprès de la sécurité sociale. Néanmoins, cette réadaptation à l'effort n'est généralement pas possible chez les patients au stade III et IV ou dans les semaines suivant une décompensation aiguë. En effet, ces patients très fatigables présentent une intolérance à l'exercice rendant difficile toute activité physique soutenue, cette situation ne faisant qu'aggraver le déconditionnement musculaire. L'utilisation de l'EMS comme technique rééducative de recours prend ici tout son intérêt.

Principes de l'EMS

L'EMS est un traitement physique basé sur l'utilisation de courants électriques à basse fréquence [229]. Les courants de basses fréquences sont définis par l'utilisation d'impulsions électriques de fréquence inférieure à 100 Hz. A ces fréquences chaque impulsion est susceptible de dépolariser les terminaisons nerveuses. Les axones des fibres nerveuses étant chez un sujet sain 5 fois plus excitables par des impulsions électriques que les fibres musculaires, l'électrostimulation musculaire est en fait d'abord une stimulation nerveuse. Les fibres nerveuses recrutées par les impulsions électriques vont permettre par l'intermédiaire des plaques motrices de produire une contraction musculaire.

Plusieurs caractéristiques des impulsions électriques vont influencer le résultat de la stimulation. Dans le cadre de l'EMS, on utilise le plus souvent des impulsions électriques rectangulaires biphasiques compensées. Ces impulsions permettent d'obtenir une dépolarisation efficace des fibres nerveuses. Leur caractère biphasique compensé permet d'équilibrer globalement la somme des charges électriques positives et négatives délivrées, ce qui permet d'éliminer les effets secondaires dus au mécanisme d'électrolyse.

Pour des raisons d'efficacité, la durée de chaque impulsion est habituellement comprise entre 100 et 300 μ s. La force de la contraction électro-induite dépend avant tout de la fréquence et de l'intensité des impulsions électriques. Plus l'intensité de la stimulation croît, plus le nombre de fibres motrices recrutées augmente, plus la force exprimée par la contraction électro-induite est importante. De même, ce n'est que pour des fréquences de l'ordre de 70 Hz que l'ensemble des fibres musculaires atteint sa fréquence de fusion tétanique et que la contraction musculaire permet d'exprimer une force maximale.

De même, les travaux réalisés chez l'animal ont montré que le rapport entre le temps de repos et le temps de contraction (R/C), par son influence sur la fatigue musculaire, jouait un rôle fondamental dans l'efficacité de l'électrostimulation musculaire [230].

Deux grands types de programme peuvent être individualisés. Les programmes dits de « renforcement musculaire » ont des fréquences de 60 à 70 Hz et un rapport R/C compris entre 3 et 5. Ils permettent d'enregistrer des gains de force significatifs.

Un certain nombre de travaux réalisés chez l'animal et l'homme ont montré que l'EMS (10 à 60 Hz) avec des rapports R/C inférieur à 2 permettait de favoriser une activité musculaire des fibres de type I à métabolisme aérobie et de réduire la fatigabilité musculaire [[231, 232]. Ces programmes dits « d'endurance » ont des propriétés intéressantes pour l'insuffisant cardiaque qui, nous l'avons vu, présente une sarcopénie en particulier des fibres de type I.

L'EMS permet donc de proposer un travail musculaire précoce à très faible charge cardiovasculaire, favorisant le travail musculaire aérobie de type I. Il s'agit d'une propriété intéressante chez l'insuffisant cardiaque qui nous l'avons vu présente une sarcopénie en particulier des fibres de type I.

Synthèse des études sur l'EMS chez l'insuffisant cardiaque

Plusieurs travaux ont étudié les effets de l'EMS au niveau des muscles des membres inférieurs chez l'insuffisant cardiaque. Les protocoles d'EMS employés dans l'ensemble de ces études ont une durée variable de 5 [233], 6 [234, 235] ou 8 semaines [236-238]. Les facteurs pouvant limiter la durée des protocoles sont probablement la tolérance des patients et l'obtention d'une amélioration maximale du pic de VO₂ après un certain nombre de séances.

Les paramètres de réglage de l'EMS varient selon les études [233-238]:

- pour la fréquence : de 10 à 50 Hz

- pour la durée de contraction : de 2 à 20 secondes
- pour la durée de repos : de 5 à 20 secondes
- pour le ratio temps de repos /temps de contraction: de 2/3 à 3.

Les paramètres les plus souvent étudiés sont les suivants :

1- le pic de VO2

Les études montrent une amélioration à l'intérieur des groupes EMS de 5 à 21 % ($p < 0,05$) [233, 236]. La seule étude comparant EMS et Sham (électrostimulation cutanée simple sans contraction musculaire) est celle de Nuhr et al. [237]. Elle retrouve une amélioration entre les deux groupes de 27 % et de 20 % à l'intérieur du groupe EMS.

2- le test de marche sur six minutes

Une amélioration de 8 à 27 % à l'intérieur des groupes EMS a été montrée dans les différentes études [233-238].

3- la mesure de la force musculaire du quadriceps

L'étude de Quittan et al. [239] a montré à l'intérieur du groupe EMS une amélioration de 20 % de la force maximale isométrique, et de 13 % du moment maximal isocinétique à 60°/sec en mode concentrique.

L'étude de Deley et al. [233] montre une amélioration significative de 9,5 % de la force maximale isométrique au niveau de la jambe droite.

L'étude de Harris et al. [234] montre une amélioration de 12 % de la force musculaire maximale isométrique.

4- le score de qualité de vie

Le score à l'autoquestionnaire de Minnesota est amélioré de 11 à 18 % [234, 235, 237].

5- certains paramètres inflammatoires

Une étude (Karavidas et al. [235]) a montré une diminution de 11,5 % du TNF alpha sanguin entre les groupes EMS et contrôle.

Il était également mis en évidence une diminution significative d'autres marqueurs tels que sICAM-1 et sVCAM-1 qui correspondent à des molécules d'adhésion présentes à la surface de certaines cellules comme les cellules endothéliales et qui interviennent dans l'extravasation des leucocytes dans le tissu myocardique. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études et d'autres marqueurs inflammatoires pourront être testés.

L'étude de Nuhr et al.[237] propose une méthodologie en double insu particulièrement intéressante. 32 patients insuffisants cardiaques chroniques stables ambulatoires stade II à IV avec FE moyenne à 22 ± 5 % ont été inclus et randomisés en deux groupes.

Dans le groupe test, un protocole d'EMS était réalisé avec les paramètres suivant : fréquence à 15 Hz ; intensité réglée pour produire une force isométrique de 25 à 30 % de la force maximale isométrique mesurée sur dynamomètre isocinétique ; ratio R /C réglé à 4s/2s ; stimulation pendant 2h matin et après-midi 7 jours sur 7 ; électrodes situées sur les gastrocnémiens et sur les ischiojambiers.

Le groupe contrôle recevait l'équivalent d'un placebo sous forme d'une électrostimulation cutanée sans contraction musculaire (Sham).

L'ensemble des patients n'effectuait pas de réentraînement à l'effort par ailleurs.

Après 8 semaines de stimulation, une amélioration significative de 27 % du pic de VO₂ est mise en évidence dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. De même, le VO₂ au seuil aéro-anaérobie, le pic de puissance d'exercice, le test de marche des 6 minutes et la qualité de vie évaluée par le test de Minnesota étaient significativement améliorées dans le groupe test.

Cette étude a également mis en évidence une augmentation de la concentration en isoforme de la chaîne lourde de myosine de type I (fibre de type I) dans le groupe test et une diminution dans le groupe contrôle.

D'autres travaux ont comparé les effets obtenus après réalisation de programmes d'EMS et ceux obtenus après réentraînement conventionnel sur cycloergomètre [233, 234, 236]. Les différents auteurs concluent à une efficacité équivalente des deux programmes en ce qui concerne l'amélioration du pic de VO₂ mais également pour la qualité de vie, la mesure de la force du quadriceps ou encore le test de marche sur 6 minutes.

► Effet sur le système nerveux autonome de l'électrostimulation

L'effet spécifique de l'électrostimulation musculaire (courants excito-moteur) n'a jamais été réellement évalué à notre connaissance dans l'insuffisance cardiaque. Chez le sujet sain on observe une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque après une séance d'électromyostimulation probablement en lien avec une activation sympathique [240]. Il existe par contre des arguments pour un impact sur le SNA de l'électrostimulation sensitive appelée TENS pour Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. Ce type de courant est utilisé classiquement dans le traitement antalgique des douleurs aiguës ou chronique d'origine neurogène ou par excès de nociception. En effet ce courant a des propriétés de modulation du signal douloureux via une action médullaire et supra-médullaire. Son action sur la fonction du système sympathique est suggérée par plusieurs travaux expérimentaux. En effet, chez l'animal on observe que la réalisation d'une stimulation par TENS entraîne une modification de l'action de certains neurotransmetteurs (glutamate, adénosine, GABA) ou de leurs récepteurs dont certains sont impliqués dans la modulation du tonus sympathique comme les récepteurs muscariniques [241] ou les récepteurs aux opiacés [242]. Par ailleurs ces effets semblent différer selon la fréquence du courant utilisée, c'est-à-dire basse fréquence (<50 Hz) ou haute fréquence (> 50 Hz)[243]. En effet, les courants TENS à basse fréquence induisent chez le rat une stimulation des récepteurs muscariniques et mu-opioïdes au niveau médullaire et mu -opioïdes au niveau supra-médullaire [244, 245]. Le courants TENS à haute fréquence induisent une stimulation des récepteurs delta-opioïdes et muscariniques au niveau médullaire et delta-opioïdes au niveau supra-médullaire [244, 245].

Chez l'homme sain (jeune et âgé) l'utilisation du TENS au niveau de la région du ganglion cervical entraîne, lors d'une épreuve d'occlusion de l'avant-bras post handgrip, une diminution de l'activation du métaboréflexe périphérique et de la montée de la pression artérielle ainsi qu'une augmentation de la variabilité sinusale associée à une augmentation spectrale de la puissance de la composante HF et une diminution du LF[246]. Ces résultats suggèrent ainsi une inhibition de l'activité sympathique induite par le TENS à haute fréquence sur la région cervicale. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, on note que la stimulation épидurale par un courant continu améliore la douleur des patients via une vasodilatation périphérique mise à profit pour l'amélioration de la perfusion des zones anatomiques présentant une diminution du débit vasculaire [247]. Ces données sont confortées également par l'utilisation du TENS au niveau périphérique chez l'artérite qui permet une meilleure vasodilatation périphérique [248] et améliore probablement le pourcentage de réussite de cicatrisation des ulcères artériels.

C. Autres techniques non pharmacologiques

a. Resynchronisation cardiaque

La resynchronisation cardiaque, qui consiste à stimuler les deux ventricules simultanément à l'aide d'un pacemaker, fait partie du traitement de certaines formes d'insuffisance cardiaque systolique à savoir les patients symptomatiques avec un élargissement du QRS > 120 ms et fraction d'éjection < 35% (recommandations ESC de 2013 [249]). Dans cette indication, elle permet une amélioration symptomatique et une diminution de la mortalité et du risque de décompensation cardiaque nécessitant une réhospitalisation [249]. Une des explications de cet effet favorable passe par une amélioration du système nerveux autonome cardiovasculaire. Ainsi, il a été mis en évidence une amélioration de la variabilité sinusale [250] (augmentation significative du pNN50, du RMSSD et du SDNN). Dans une autre étude [251], on note que l'amélioration de la variabilité sinusale (jugée sur le SDANN) est corrélée avec l'amélioration fonctionnelle estimée par la mesure du pic de VO₂, l'amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche et du diamètre télédiastolique du ventricule gauche. Chez les patients dont le SDANN ne s'améliorait pas (sujets non répondeurs), ces corrélations n'étaient pas retrouvées et ils étaient à plus haut risque d'événements cardiovasculaires dans les mois suivant l'implantation. La resynchronisation a été associée également à une diminution de l'activité sympathique mesurée par MSNA [252, 253]. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour comprendre l'amélioration du profil végétatif cardiaque. D'une part l'amélioration de l'inotropisme cardiaque permet de diminuer la stimulation des barorecepteurs à basse pression situés dans les ventricules conduisant à une diminution du tonus sympathique. L'amélioration parasympathique est potentiellement liée à une sollicitation du baroréflexe elle-même liée à l'amélioration hémodynamique comme en témoigne l'augmentation de la pression artérielle.

D'autres réflexes du SNA semblent améliorés significativement par la resynchronisation comme le montre une étude récente non randomisée avec une pente VE/VCO₂ qui passe de 44 à 40° en moyenne après implantation du pacemaker. Ceci témoigne d'une moindre sensibilité du chémoréflexe et/ou de l'ergoréflexe impliqués dans la réponse ventilatoire à l'exercice [254].

Enfin, la mise en place d'une resynchronisation permet d'analyser l'activité physique quotidienne par accélérométrie, cette dernière étant corrélée négativement avec la mortalité dans les mois suivant l'implantation. Cette analyse pourrait ainsi prédire de manière algorithme le risque d'événement chez les patients implantés [255].

b. Stimulation électrique du nerf vague

La technique de stimulation électrique du nerf vague est une technique développée initialement dans les années 90 dans le traitement de l'épilepsie réfractaire aux médicaments [256]. Elle a depuis été testée dans l'insuffisance cardiaque chronique où l'atténuation du tonus vagal est une des caractéristiques des modifications observées du SNA, associé à un excès de mortalité [257]. Par ailleurs, la diminution du tonus vagal précède souvent un épisode de décompensation cardiaque [258]. Le principe est de mettre en place chirurgicalement un boîtier de stimulation relié à une électrode au contact d'un des nerfs vague avec une électrode intracardiaque permettant le contrôle de la fréquence cardiaque. Le courant délivré induit une stimulation des fibres nerveuses vagales efférentes (et afférentes dans une moindre mesure) grâce aux caractéristiques du courant délivré. La stimulation se fait généralement à une fréquence de un spike par battement cardiaque pendant 10 secondes suivie de 30 secondes de non stimulation. En effet une stimulation continue entraîne un épuisement de la réponse et donc une absence de réduction de la fréquence cardiaque. L'intensité de la stimulation est progressivement atteinte en tenant compte de la réponse cardiaque et des effets indésirables éventuellement ressentis par le patient en lien avec l'augmentation de la stimulation vagale (lipothymies...) [259].

L'effet direct sur la modulation centrale du système nerveux sympathique a été montré récemment chez l'animal [260]. Dans cette étude réalisée chez le rat sain, la stimulation vagale des afférences (après section du nerf vague) à haute intensité permet un resetting du baroréflexe vers des valeurs plus basses et ceci est associé à une diminution de la pression artérielle et de l'activité sympathique splanchnique. Sur une étude chez le rat insuffisant cardiaque, la stimulation vagale a significativement amélioré la mortalité [261]. L'effet anti-arythmique potentiel pourrait être lié à une diminution de la perte d'une protéine membranaire, la connexine 43, qui est impliqué dans la stabilité électrique membranaire après ischémie myocardique [262].

Chez l'homme il n'y a pas de preuve directe de l'influence de la stimulation électrique vagale sur le système nerveux sympathique. Néanmoins, cette technique fait l'objet d'essais thérapeutiques notamment dans l'insuffisance cardiaque. En 2010, une étude ouverte de faisabilité utilisant le système cardioFIT chez des patients en stade II à IV de la NYHA montre une amélioration significative du stade NYHA, de la fraction d'éjection, du volume ventriculaire gauche et de l'aptitude physique sous-maximale évalué par test de marche des 6 minutes [259]. Néanmoins plus récemment, l'étude NECTAR-HF [263] qui a testé la stimulation vague chez des patients en insuffisance cardiaque chronique symptomatique, ne retrouvait pas d'amélioration significative des paramètres échocardiographiques, du NT-proBNP, de la variabilité sinusale (exceptée pour le SDANN qui s'améliore dans le groupe traité), et

du pic de VO₂. En revanche, il existait une amélioration significative du stade NYHA, du score de Minnesota et du SF-36. Ainsi l'efficacité de la stimulation vagale dans l'insuffisance cardiaque est encore incertaine et mérite plus d'investigation afin d'améliorer la technique ou détecter les patients les plus répondeurs pour ce type de traitement.

c. Stimulation du baroréflexe

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuffisance cardiaque chronique systolique est associée à une désensibilisation du baroréflexe qui participe à l'hyperactivité sympathique. Ainsi, la stimulation des barorécepteurs carotidiens par un électrostimulateur implanté a comme objectif de restaurer l'activité du baroréflexe et ainsi diminuer le tonus sympathique. Chez l'animal insuffisant cardiaque, il a été montré que la stimulation des barorécepteurs carotidiens entraînait une diminution des taux de catécholamines sanguine et une diminution de l'angiotensine II circulante [264]. Chez l'homme, cette technique fait l'objet d'études de phase 2 et 3 chez l'insuffisant cardiaque (Rheos HOPE4HF Trial, ACES II Study). Il n'y a pas actuellement d'indication dans l'insuffisance cardiaque systolique.

d. Stimulation électrique de la moelle épinière

Cette technique a fait l'objet de développement clinique dans certains pays dans l'angor résistant aux médicaments [265] mais également dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [266]. Au-delà de l'action commune neuromodulatrice sur les voies nociceptives, ses effets semblent être médiés par une augmentation du tonus vagal via une action sur le SNA intrinsèque cardiaque dans l'angor ou alors une diminution du tonus sympathique et une action vasolidatatrice anti-dromique dans l'AOMI [247]. Ces mécanismes d'action sont ainsi variables selon le niveau médullaire de la stimulation. Dans l'insuffisance cardiaque, il existe des preuves d'efficacité chez l'animal avec une diminution des taux de catécholamines circulantes, du BNP au bout de dix semaines de stimulation ainsi qu'une diminution du nombre d'arythmies ventriculaires et une augmentation de la fonction systolique [267]. Des essais de faisabilité sont en cours pour valider cette technique chez l'homme en insuffisance cardiaque.

e. Dénervation rénale

La dénervation rénale a comme objectif de diminuer l'influence des efférences et des afférences sympathiques et ainsi d'entraîner une diminution permanente du tonus sympathique. Il s'agit d'atteindre par voie endovasculaire la terminaison des artères rénales à l'aide d'une sonde permettant de délivrer des ondes radiofréquence ou des ultrasons afin de léser les nerfs sympathiques rénaux.

Cette technique est développée depuis quelques années de manière expérimentale dans le traitement de l'hypertension artérielle résistante même si les derniers résultats cliniques en cours sont négatifs. Dans l'insuffisance cardiaque, son utilisation est également en cours d'évaluation. Il existe néanmoins des preuves d'amélioration de l'hypertrophie myocardique, de la fonction diastolique et de la fraction d'éjection dans des cas de cardiopathie post-hypertensive [268]. Dans l'insuffisance cardiaque systolique, on note sur une étude en ouvert de faisabilité sur 7 patients (REACH Pilot study), une amélioration du test de marche sur 6 minutes sans changement des paramètres hémodynamiques et avec une absence d'effet indésirable [269]. Une autre étude randomisée réalisée sur 51 patients en stade III et IV de la NYHA montrait une tendance vers la diminution des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une amélioration de la fonction systolique à 12 mois [270]. Des essais cliniques sont en cours pour valider cette technique dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque systolique.

TRAVAIL PERSONNEL

Le dérèglement du SNA observé dans l'insuffisance cardiaque systolique est un point fondamental pour bien comprendre les stratégies rééducatives qui sont proposées aux patients dans les centres de réadaptation cardiaque. Paradoxalement, il s'agit d'un paramètre d'évaluation très peu utilisé dans la prise en charge de ces patients en pratique clinique courante. Cette approche permet probablement de mieux cibler nos techniques rééducatives selon les stades de la maladie et d'évaluer leur pertinence vis-à-vis l'amélioration potentielle du SNA qui est un des meilleurs marqueurs d'efficacité thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque systolique. Ainsi, dans notre travail, nous avons voulu partir des techniques rééducatives généralement utilisées dans l'insuffisance cardiaque, l'électromyostimulation des membres inférieurs (1^{er} article) et le réentraînement aérobie (2^{ème} article), pour tester leur effet sur le SNA cardiovasculaire. Dans une approche complémentaire, nous avons testé l'hypothèse d'une neuromodulation induite par des courants électriques périphériques sur un autre modèle d'hyperactivité sympathique qui est l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (3^{ème} article).

Ces différents travaux ont été conduits au sein du CHU de Toulouse et de la Clinique Saint-Orens dans les unités de réadaptation cardiovasculaire respectives de 2010 à 2015. Ce travail de thèse fait suite à un master en APA réalisé sur l'université de Bourgogne en 2009 sur le thème de l'électrostimulation musculaire dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Je suis à l'origine de ces trois études concernant l'idée thématique, la formulation de l'hypothèse, la conception méthodologique, la recherche de financements, la soumission au comité d'éthique, la réalisation de protocole et enfin l'analyse des résultats et l'écriture des articles. Ceci s'est fait en collaboration avec les membres de l'équipe de recherche INSERM U 1048 Equipe 8.

PUBLICATIONS

Publication N°1 : L'électrostimulation permet-elle de moduler le système nerveux sympathique chez l'insuffisant cardiaque chronique ?

Dans cette étude nous avons voulu tester l'impact de l'Electromyostimulation telle qu'elle est réalisée en pratique clinique courante dans l'insuffisance cardiaque chronique sur le système nerveux orthosympathique mesuré à l'aide de la MSNA. En effet, au-delà des effets bénéfiques classiques de l'EMS, nous avons émis l'hypothèse d'une possible modulation du système sympathique en se basant sur des résultats d'études antérieures sur le sujet sain et l'animal où l'électrostimulation permettait une inhibition du SNS. Pour isoler l'effet de stimulation des afférences de celui des efférences nous avons également testé une stimulation électrique purement sensitive à savoir du TENS pratiqué sur les mêmes zones qui induit une simple stimulation sensitive sans contraction musculaire.

Cette étude a inclus 11 patients en insuffisance cardiaque chronique avancée selon une méthodologie rigoureuse randomisée contre placebo et sur un principe de cross over.

Acute electromyostimulation Decreases Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (EMSICA Study)

Marc Labrunée^{1,2,3,4*}, Fabien Despas^{1,2,5}, Philippe Marque^{2,4}, Thibaut Guiraud^{1,6}, Michel Galnier^{2,3}, Jean Michel Senard^{1,2,5}, Atul Pathak^{1,2,3,5}

1 National Institute of Health and Medical Research Team Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Toulouse, France, **2** Faculty of Medicine, University of Toulouse III Paul Sabatier F-31432, Toulouse, France, **3** Federation of Cardiology, University Hospital of Toulouse, F-31073, Toulouse, France, **4** Physical Medicine and Rehabilitation unit, University Hospital of Toulouse, F-31073, Toulouse, France, **5** Clinical Pharmacology unit, University Hospital of Toulouse, F-31073, Toulouse, France, **6** Cardiopulmonary rehabilitation center, Saint-Orens-de Gameville, France

Abstract

Background: Muscle passive contraction of lower limb by neuromuscular electrostimulation (NMES) is frequently used in chronic heart failure (CHF) patients but no data are available concerning its action on sympathetic activity. However, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) is able to improve baroreflex in CHF. The primary aim of the present study was to investigate the acute effect of TENS and NMES compared to Sham stimulation on sympathetic overactivity as assessed by Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA).

Methods: We performed a series of two parallel, randomized, double blinded and sham controlled protocols in twenty-two CHF patients in New York Heart Association (NYHA) Class III. Half of them performed stimulation by TENS, and the others tested NMES.

Results: Compared to Sham stimulation, both TENS and NMES are able to reduce MSNA (63.5 ± 3.5 vs 69.7 ± 3.1 bursts / min, $p < 0.01$ after TENS and 51.6 ± 3.3 vs 56.7 ± 3.3 bursts / min, $p < 0.01$ after NMES). No variation of blood pressure, heart rate or respiratory parameters was observed after stimulation.

Conclusion: The results suggest that sensory stimulation of lower limbs by electrical device, either TENS or NMES, could inhibit sympathetic outflow directed to legs in CHF patients. These properties could benefit CHF patients and pave the way for a new non-pharmacological approach of CHF.

Citation: Labrunée M, Despas F, Marque P, Guiraud T, Galnier M, et al. (2013) Acute electromyostimulation Decreases Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients with Advanced Chronic Heart Failure (EMSICA Study). PLoS ONE 8(11): e79438. doi:10.1371/journal.pone.0079438

Editor: Mathias Baumert, University of Adelaide, Australia

Received: March 21, 2013; **Accepted:** September 23, 2013; **Published:** November 12, 2013

Copyright: © 2013 Labrunée et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Toulouse Hospital (<http://www.chu-toulouse.fr/delegation-a-la-recherche-clinique>) and the "Fondation pour l'avenir" organism for financial support (<http://www.fondationdelavenir.org/>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: marclabrunee@gmail.com

Introduction

Chronic heart failure (CHF) is characterised by sympathetic overactivity causing direct effect on the initiation and progression of heart failure. Consequently, sympathetic activity (SA) is a strong predictor of morbidity and mortality [1]. Risk – related to this feature are numerous. Among them, the risk of sudden death, but also muscle weakness leading to exercise intolerance are common [2]. Thus, SA represent a direct or indirect target for most therapeutics used in CHF as beta-blockade drugs [3] or resynchronization therapy [4,5].

It has been shown that exercise can improve symptoms, morbidity and outcomes related to CHF partly due to a

diminution of resting SA [6,7]. Exercise techniques used in this setting are time consuming, costly and cannot be well applied to severe CHF patients. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) could be an alternative in these patients [8–10]. Indeed, the repetition of NMES on lower limbs is known to improve muscular atrophy with specific increase of muscular oxidative fibres (type I), allowing better aerobic capacity [11–13]. In CHF patients, some studies shows that NMES modulates immunity and improve blood flow and muscle functioning [14]. Beside these peripheral effects due to passive muscular contraction, NMES also induces a sensory stimulation. In healthy subjects, cutaneous electrical stimulation has an inhibitory effect on sympathetic activity [15]. In CHF

patients, it has also been shown recently that cutaneous electrical stimulation improved baroreflex sensitivity [16] and authors hypothesized that TENS could interact with sympathetic activity. However, in this study, patients were not randomized, the study was not controlled (i.e. no sham stimulation) and SA was not measured.

We therefore decided to undertake the following study in order to demonstrate that TENS benefits (i.e. baroreflex sensitivity enhancement) could be related to a direct effect on SA as assessed by Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA). In addition, since NMES, unlike TENS, is the electrical standard treatment used in the rehabilitation of CHF patients, we sought to test whether NMES would be associated with a decrease in SA (TENS effect during NMES) or another modulation of sympathetic activity.

Using a double blind, randomized, sham controlled design, we examined successively the effects of TENS and NMES on sympathetic activity assessed directly by nerve recording (MSNA) in CHF patients.

Methods

Ethics statements

Twenty two patients (all in New York Heart Association (NYHA) Class III) with systolic CHF were prospectively recruited. All patient received pharmacotherapy according to the current guidelines for advanced CHF corresponding to Beta-blockade drugs, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type-1 receptor inhibitors, diuretics and anti-aldosterone drugs. Exclusion criteria were: non sinus rhythm, severe cardiac arrhythmia, diabetes, sensibility deficiency, neuropathy, chronic pain on leg. Informed written consent was obtained from all participants in accordance with standards established by the latest revision of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local Institutional Human Subjects Review Committee named "CPP Sud-Ouest et Outre Mer II".

Measurements

Heart rate (HR) was measured continuously by an electrocardiogram (ADInstruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). Blood Pressure was measured continuously by the Finometer system (Finometer, Finapres Medical System BV, Amsterdam, The Netherlands). Multibunit postganglionic sympathetic nerve activity was recorded as previously described [17]. Briefly, a tungsten microelectrode (shaft diameter 200µm, tapering to an uninsulated tip of 1–5µm) was inserted selectively into muscle or skin fascicles of the fibular nerve. A subcutaneous reference electrode was first inserted 2–3 cm away from the recording electrode, which was itself inserted into the nerve fascicle. The neural signals were amplified, filtered, rectified and integrated to obtain a voltage display of sympathetic nerve activity. The intralaboratory reproducibility of microneurography has been assessed previously [17].

Each burst was carefully determined, and the sympathetic activity was calculated as bursts per minute and bursts for 100 hearts beats (which allows comparison of sympathetic

discharge between individuals) by a blinded investigator (ML) in both protocols for baseline and post stimulation (TENS and NMES).

All patients had a standard cardiac transthoracic echocardiography with assessment of classical parameters among them the left ventricular ejection fraction estimated by Simpson estimation.

Protocol and procedures

The both protocols were performed in parallel because of the difficulty in carrying out too long assessment in heart failure patients who are frail and tired and to limit the risk of loss of MSNA signal over time. However, each of the two protocols (A and B) was cross over, randomized and sham controlled. Thus, in consequence with these methodological particularities, the 22 subjects were randomized either to TENS (Protocol A) or NMES (Protocol B) but not to both of them. Subjects were in a supine rest position for thirty minutes before MSNA recording, at the same time of the day. For each patient, the total duration of participation in the protocol was about 3 hours. We tested the effect of two different electrical stimulations. TENS is classically able to induce stimulation of big myelinated afferent fibers, properly used for pain treatment [18]. NMES is able to induce stimulation of efferent fibers causing muscular contraction which is the objective of NMES, for example in CHF patient.

Protocol A (aimed to assess the effects of cutaneous stimulation on SA, through TENS procedure). Patient had solely skin stimulation without muscular contraction, through the use of TENS procedure. Current intensity was defined as the maximum level of current able to induce sensory stimulation without muscular contraction. The electrodes were placed in the left leg in front of the quadriceps and the suralis triceps. The current, delivered by an electrostimulator (Physio 4, CEFAR®, Sweden), was non polarised with a frequency of 80 Hz, a pulse width at 200µs. The total duration of stimulation was of five minutes alternating with 3 seconds of stimulation and 3 seconds of rest. The intensity was equal to the maximum to produce sensory stimulation without muscle contraction. The Sham stimulation shared the same characteristics that TENS except for intensity that was increased to reach the minimal threshold able to induce cutaneous sensation without any muscular contraction, as the Sham method described in the reference study [13]. Because of electrical interferences, MSNA could not be recorded simultaneously during electrostimulation. The two sets of stimulation (TENS and Sham) were administrated in a random order. MSNA was recorded in the right leg immediately after electrical stimulation cessation. Blood pressure, heart rate and the respiratory parameters (respiration rate, oxygen saturation) were recorded during all the procedure.

Protocol B (aimed to assess the effects of both muscular and cutaneous stimulation on SA, through NMES procedure). Patient had a muscular and sensory stimulation by NMES. As in protocol A, electrodes were placed in the left leg in front of the quadriceps and the suralis triceps. A non polarised current was administrated by an electrostimulator (Physio 4, Cefar,

Sweden) during five minutes, with a frequency at 25 Hz, an intensity to obtain maximal tolerated muscular contraction, and a pulse width at 200 μ s. The total duration of stimulation was five minutes alternating with 3 seconds of stimulation and 3 seconds of rest. The Sham stimulation shared the same characteristics that NMES except for intensity that was increased to reach the minimal threshold able to induce cutaneous sensation without any muscular contraction. The two sets of stimulation (NMES and Sham) were made in a random order. MSNA was recorded in the right leg immediately after electrical stimulation cessation. Because of electrical interferences, MSNA cannot be recorded simultaneously during electrical stimulation. Blood pressure, heart rate and the respiratory parameters (respiration rate, oxygen saturation) were recorded during all the procedure.

Sample size

Our primary endpoint was the effect of acute stimulation on MSNA, as measured by bursts per minute. Based on our previous studies realized on similar type of patients (namely CHF patients), we hypothesized that one session of TENS or NMES would be able to modify the MSNA by 25%. This value is approximately what we observed in studies where comorbidities of heart failure modulate sympathetic reflexes (i.e. anemia [19], chronic kidney disease or cardio-renal syndrome [20]). Moreover this is 50% of the effect induced by chronic exercise on MSNA in a rehabilitation program realized in chronic heart failure patients [7]. The repeated measure approach has been used as method of comparison in a crossover type study (with a correlation coefficient equal to 0.5, an alpha coefficient equal to 5%, a power equal to 90% and a bilateral hypothesis). Hence, the sample size calculation induced a number of subjects equal to 11 for each of the protocols A and B.

Analyses

Demographic data and baseline characteristics of the two groups (Protocol A versus Protocol B) were compared by the use of an unpaired student's t test and chi-square tests with Yates correction. Data of protocol A and B were analysed by the use of a repeated measure ANOVA for parameters obtained during and after stimulation with post hoc analysis (Sidak correction). Data are presented as the mean \pm SEM. A p value less than 0.05 was considered significant with a bilateral hypothesis.

Results

Population study

The clinical characteristics of the patients are noted in table 1. There were no significant differences between the two groups regarding clinical features.

Protocol A (aimed to assess the effects of solely cutaneous stimulation on SA, through TENS procedure). Eleven patients were randomized to perform the protocol A. During the electrical stimulation (table 2), heart rate, blood pressure and respiratory parameters were unchanged.

Table 1. Clinical characteristics of patients.

Clinical characteristics of patients	Protocol A, n = 11	Protocol B, n = 11	p
Age (year)	62.7 \pm 3.6	54.4 \pm 3.8	NS
Men / Women	7 / 4	7 / 4	NS
BMI (kg/m^2)	27.4 \pm 1.8	27.1 \pm 1.1	NS
Ischemic heart disease (%)	64	64	NS
NYHA class	II (11)	II (11)	NS
Echography LVEF (%)	24 \pm 2.8	30 \pm 3.6	NS
Resting MSNA (burst / min)	68.3 \pm 2.9	57.3 \pm 2.8	NS
Treatments			
β -blockers	10 (91%)	11 (100%)	NS
ACE inhibitor or AT1 receptor blockers	10 (91%)	10 (91%)	NS
Diuretics	10 (91%)	9 (82%)	NS
Anti aldosterone	7 (64%)	8 (73%)	NS

Values are mean \pm SEM, NYHA, New York Heart Association; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; ACE, Angiotensin-Converting Enzyme; AT1, Angiotensin II type-1; MSNA, Muscle Nerve Sympathetic Activity.

doi: 10.1371/journal.pone.0079438.t001

During the first minute post TENS stimulation (table 2 and Figure 1), there was a significant decrease in MSNA compared with the period after Sham stimulation (63.5 ± 3.5 vs 69.7 ± 3.1 burst.min⁻¹, $p < 0.01$, 81.1 ± 5.3 vs 87.8 ± 4.1 burst.100 HB⁻¹ delta of -9.1 ± 1.6 %). Blood pressure, heart rate and the respiratory parameters were not changed.

Protocol B (aimed to assess the effects of both muscular and cutaneous stimulation on SA, through NMES procedure). Eleven patients were randomized to perform protocol B. During stimulation (NMES), heart rate, blood pressure and respiratory parameters were unchanged (table 3). After NMES stimulation, MSNA was significantly decreased in comparison to the period after Sham stimulation (51.6 ± 3.3 vs 56.7 ± 3.3 burst.min⁻¹, $p < 0.01$; 72.2 ± 3.9 vs 80.9 ± 3.9 burst.100 HB⁻¹, delta of -9.2 ± 2.4 %) without difference in blood pressure, heart rate and the respiratory parameters (table 3, figure 2 and 3).

Discussion

In this double blind, randomized and sham-controlled study, we provide for the first time evidence that TENS is able to directly reduce sympathetic activity in patients with CHF. We also show that this putative beneficial effect linked to a sensory stimulation is preserved while CHF patients are exposed to an electromyostimulation by NMES, the latter combining sensory and muscular stimulation.

To the best of our knowledge, this is the first time that sympathetic activity was measured by MSNA after lower limb electrical stimulation in CHF patients. MSNA is considered as the most accurate and sensitive technique comparatively to more standard techniques such as catecholamine dosage [21,22] or heart rate variability [23] to assess sympathetic activity and its fast changes during a protocol. The elevated SA known in CHF is correlated to symptoms, progression of heart failure and prognosis [24,25]. This induces vasoconstriction

Table 2. Parameters in protocol A.

Measurements	Baseline	Sham (1st minute)	Sham (5th minute)	Post sham	TENS (1st minute)	TENS (5th minute)	Post TENS	ANOVA (p)
MSNA (burst.min ⁻¹)	67.8±3.1	-	-	69.7 ± 3.1	-	-	63.5 ± 3.5 *	< 0,05
MSNA (burst.100 HB ⁻¹)	89.5±4.9	-	-	87.8 ± 4.1	-	-	81.1 ± 5.3 *	< 0,05
SBP (mmHg)	109.2±4.6	106.2± 4.7	105.1 ± 3.7	106.3 ± 4.4	108.9 ± 5.5	104.6 ± 5.3	106.2 ± 4.6	ns
DBP (mmHg)	67.1±4.1	65.2± 4.2	65.6 ± 3.3	67.1 ± 3.4	65.6 ± 4.0	63.9 ± 4.0	64.2 ± 3.4	ns
HR (beats.min ⁻¹)	78.0±3.9	78.1± 3.5	79.2 ± 3.3	80.4 ± 3.3	78.3 ± 3.3	77.1 ± 3.0	80.5 ± 4.7	ns
Respiration rate (cycle.min ⁻¹)	17.6±0.9	17.9±1.2	17.6±1.1	17.4±0.9	17.7±0.9	17.5±1.0	17.4±0.8	ns
Oxygen Saturation (%)	96±0.7	96.9±0.6	96.9±0.6	96.2±0.8	96.7±0.6	96.6±0.6	96.2±0.9	ns

Values are mean ± SEM. MSNA, Muscle Nerve Sympathetic Activity; HB, Heart Beat; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; HR, Heart Rate; TENS, Transcutaneous Electric Nerve Stimulation. * for p<0.05 in post hoc analysis (Post sham 1/5 post TENS).

doi: 10.1371/journal.pone.0079438.t002

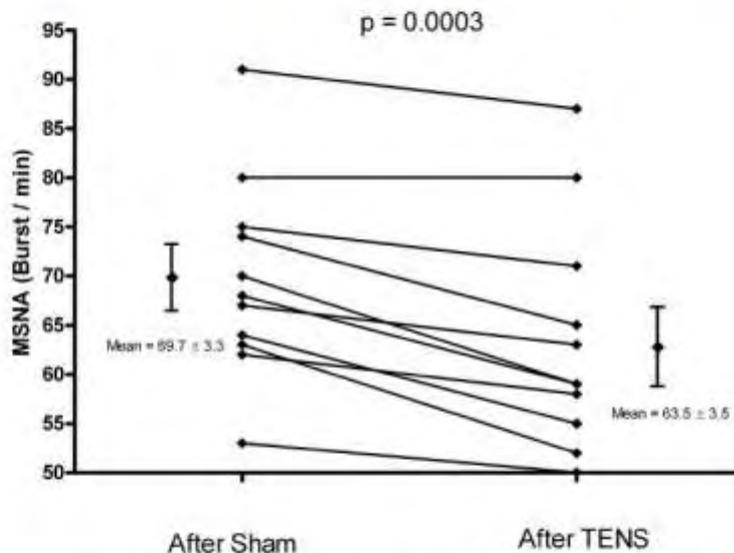


Figure 1: Muscle Sympathetic Nerve Activity after stimulation in protocol A

Figure 1. Muscle Sympathetic Nerve Activity after stimulation in protocol A.

doi: 10.1371/journal.pone.0079438.g001

and therefore reduces tissue perfusion as the heart or peripheral muscle causing cardiac arrhythmia, muscle fatigue and so a limitation of physical ability. The study of Barretto et al.: [1] showed that MSNA has an independent prognostic value in heart failure patients with a threshold value of 49 bursts per minute. In their study, MSNA was a better parameter able to predict mortality than other biochemical, hemodynamic or cardiac functional predictors of outcome in CHF. Consequently decreasing MSNA could be considered as a key

target of any intervention in CHF. Hence, reduction of MSNA induced by therapeutics like beta-blockade drugs [3], resynchronisation [5] or exercise [7] is associated with enhancement of functional capacity. Our results suggest that electrical stimulation of the lower limbs (TENS or NMES) decrease MSNA to the same extent, this underlines the importance of this type of treatment. NMES was mainly known to induce muscular effects [8,13,14] but the effects on the autonomic nervous system were unknown. Our study helps to

Table 3. Parameters in protocol B.

Measurements	Baseline	Sham (1st minute)	Sham (5th minute)	Post Sham	NMES (1st minute)	NMES (5th minute)	post NMES	ANOVA (p)
MSNA (burst.min ⁻¹)	56±3.7	-	-	56.7 ± 3.3	-	-	51.6 ± 3.3*	<0.05
MSNA (burst.100 HB ⁻¹)	81.7±3.6	-	-	80.9 ± 3.7	-	-	72.2 ± 3.9*†	<0.05
SBP (mmHg)	105.8±4.6	108.7± 4.1	110.8 ± 5.0	107.5 ± 5.0	109.0 ± 4.8	110.1 ± 4.8	107.9 ± 4.4	ns
DBP (mmHg)	67.3±2.8	67.2± 2.2	68.8 ± 2.5	66.3 ± 2.9	67.5 ± 2.2	68.6 ± 2.5	67.2 ± 2.0	ns
HR (beats.min ⁻¹)	70.8±3.7	70.4± 3.7	71.5 ± 4.2	70.8 ± 4.3	70.8 ± 4.2	71.3 ± 4.4	70.8 ± 4.3	ns
Respiration rate (cycle.min ⁻¹)	16.6±1.6	17.1±1.3	16.7±1.4	16.3±1.4	17.2±1.3	17.9±1.4	16.5±1.3	ns
Oxygen Saturation (%)	95.4±0.8	94.1±1.1	93.8±1.0	94±1.2	93.8±1.1	94.6±1.2	94.6±1.1	ns

Values are mean ± SEM. MSNA, Muscle Nerve Sympathetic Activity; HB, Heart Beat; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; HR, heart rate; NMES, NeuroMuscular Electrical Stimulation. * for p<0.05 in post hoc analysis (Post sham Vs post NMES); † for p<0.05 in post hoc analysis (baseline vs post NMES).
doi: 10.1371/journal.pone.0079438.t003

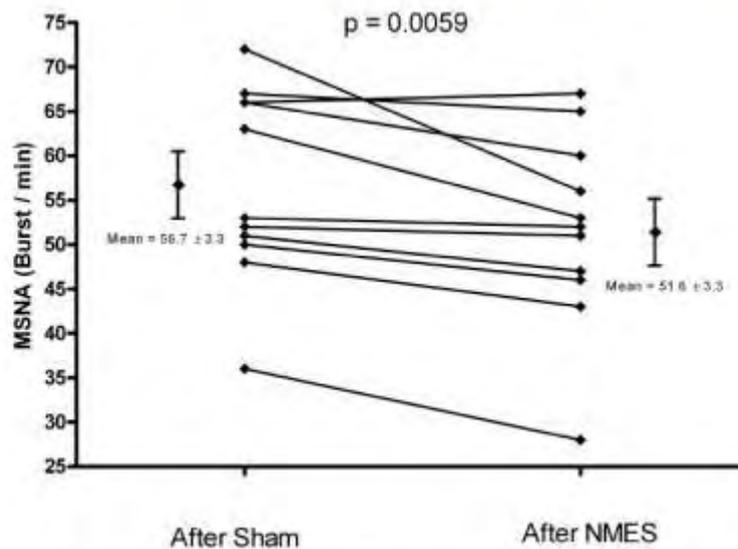


Figure 2: Muscle Sympathetic Nerve Activity after stimulation in protocol B

Figure 2. Muscle Sympathetic Nerve Activity after stimulation in protocol B.

doi: 10.1371/journal.pone.0079438.g002

better understand the potential benefits and the use of this novel approach in CHF leading to a reduction of muscle peripheral vasoconstriction, even though our protocol evaluates a single stimulation rather than repeated stimulation over several weeks, as it is usually done. Finally, in our study, the differences observed in MSNA between groups were unlikely to be influenced by differences in drug therapies between groups thus emphasizing the specific effect of lower limb electrical stimulation on MSNA.

1– Effect of TENS (sensory stimulation) on sympathetic baroreflex-dependent mechanisms

We first show that TENS is able to reduce SA as assessed by microneurographic recording. This is the first time that effect of cutaneous stimulation on SA, measured directly in CHF patient, is realized. The diminution of MSNA is not due to a local axonal reflex which could be implicated in alteration of the efferent vegetative fibers response directed to lower limbs [26] because in our study, MSNA is recorded in the limb opposite to

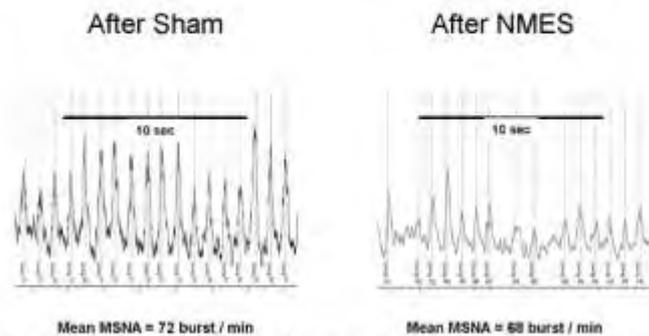


Figure 3. example of Muscle Sympathetic Nerve Activity after sham stimulation and after NeuroMuscular Electrical Stimulation in one patient (protocol B).

doi:10.1371/journal.pone.0079438.g003

stimulation. So reduction of MSNA could be rather attributable to central nervous system alteration (either in the brain or spinal cord). The cutaneous stimulation induced by TENS in CHF patients is able to enhance spontaneous baroreflex sensitivity, considered as a surrogate marker for autonomic function [16]. The authors hypothesized the role of muscle afferents fibers stimulation induced by TENS (ergoreflex) on liberation of substance P on Nucleus Tractus Solitarius [27] that could interact with baroreflex sensitivity [28] which is linked with sympathetic outflow. However, this study was not randomized and patients were matched toward an exercise arm and not a real control Sham group. Finally, the evaluation of the sympathetic activity was only performed indirectly through spontaneous baroreflex analysis. It is well established that this technique informs more about the vagal response rather than on the sympathetic control of cardiovascular parameters. In clinical situations other than CHF, there are several arguments for MSNA reduction after skin stimulation. In healthy subjects, skin stimulation by a brief electrical impulse is known to reduce amplitude of the first two bursts of MSNA immediately after stimulation [16]. In our study, using direct assessment of sympathetic baroreflex function, we provide a confirmation of Gademan's hypothesis [16] suggesting that TENS could decrease SA via an improvement of baroreflex sensitivity.

2- Effect of TENS (sensory stimulation) on sympathetic baroreflex-independent mechanisms

Another mechanism could explain our results in addition of the modulation of baroreflex. Electroacupuncture, a form of cutaneous electrical stimulation apparented to TENS, is known to inhibit sympathetic activity via opioid excretion in spinal cord [29,30]. Furthermore, direct stimulation of spinal cord in the sensitive dorsal funiculus by electric impulse induces vasodilatation on legs and can be used in case of ischemia due to peripheral artery disease [31]. These results suggest that afferent nerve stimulation by electrical device could directly act on medullar component of sympathetic nervous system. Indeed, in this protocol, we predominantly realized a

stimulation of skin nerve fibers since TENS current is known to be preferentially conducted by large myelinated fibers rather than unmyelinated or small afferent fibers [32–34]. Hence, this possible medullar action of TENS is probably able to alleviate the sympathetic tone towards local organs (skin, vessels etc...) and could therefore explain the decrease of MSNA (table 2).

3- Effect of NMES (muscular contraction + sensory stimulation)

In our study, NMES (protocol B) is associated with a significant decrease of MSNA (decrease of 9.2 % towards baseline) with no modifications of hemodynamic or respiratory parameters similarly to the results shown in protocol A (TENS effect). These results are surprising, since non electrical muscle stimulation is usually associated with an increase of sympathetic outflow in CHF patients in response to activation of afferents nerve fibers type III and IV. This is related to both, muscular contraction or stretch, known to induce an elevation of MSNA [35]. However, the mechanism of the SA's increase after muscular stimulation is still a matter of controversies, while some authors state that local release of metabolites can lead to an increase of SA [36], others have shown that in CHF patient, metaboreceptors are not activated [37]. One study performed in healthy volunteers has shown that active muscular stimulation by handgrip leads to a sympathoexcitation assessed by MSNA [38]. Additionally, a study making NMES in healthy volunteers, showed an increase of SA through indirect assessment of sympathetic activity using blood pressure as a surrogate [39]. In CHF patients, the effects of NMES on SA have never been investigated. Our study is the first to provide this description of sympathoinhibitory effect related to NMES. When comparing the intensity of muscle stimulation, NMES is less intense than passive or active contraction, this should lead to slight increase of MSNA but not to a reduced SA as seen in our study. This in turn suggest that reduction of SA by NMES is related to another pathways involving other triggers than the muscle and taking into account central integration as we have discussed previously with TENS in protocol A. Hence, our

study open the path for the concept that NMES beside beneficial muscular effect is also able through a "TENS effect" to reduce sympathetic activity known to be a marker of the progression and complications of heart failure patients. If NMES induces muscular contraction conducted by motor efferent fibers to muscle (sympatho excitatory effect), it also induces skin sensory stimulation (similar to TENS stimulation) under the electrode (sympathoinhibitory effect) which is probably predominant in our protocol.

4- Effect of TENS or NMES on hemodynamic and respiratory parameters

In our study, despite reduction of MSNA we didn't find significant variation of blood pressure and / or heart rate. These results are in accordance with Gademian's observation [16]. This is probably due to: i) the baroreflex desadaptation in CHF patients [40,41]; ii) the moderated change of MSNA; iii) the mode of stimulation. In addition, we found no variation for respiratory parameters hence avoiding a potential bias to interpret MSNA modification during the protocol.

5- Limits

We were unable to record continuously MSNA due to interferences between electrical stimulation and microneurography recording. The potential consequence of this technical limitation is that during stimulation, the modulation of MSNA has not been evaluated. However hemodynamic and respiratory parameters were not modified during stimulation suggesting that MSNA was not influenced by stimulation during this acute phase.

Other parameters like catecholamine level or heart rate variability could have been recorded during stimulation but both are indirect measurements of SA and thus less powerful than MSNA. Finally it is well known that other reflexes could

influence SA modulation (such as chemo, metabo or mechano-reflexes) but we did not analyse these pathways in our study. We also cannot exclude local release of substance under electrode that could be at the origin of MSNA modification by modulation of endothelial function as suggested by Karavidas in a repetitive NMES stimulation [42].

6- Perspectives

In this cross over randomized study we show for the first time that electromyostimulation in CHF patients is able to reduce muscle sympathetic nerve activity partly through a somatosensory stimulation. These data suggest that in CHF patient unable to perform physical activity this type of approach could provide both muscular rehabilitation and putatively enhancement of the natural history of CHF since SA has been considered as a risk factor for cardiovascular complications. These acute effects need to be confirmed by a long-term approach. This refers to a clinical trial in which we are currently involved (referenced as NCT 01548508 on clinicaltrials.gov) aiming to demonstrate that NMES could improve CHF patient status through SA decrease.

Acknowledgements

We acknowledge Marine LEBRIN, Julia SATGE, Jean Louis BACH and Jean Paul BIBE for their active participation to this study. None have conflict of interest in accordance with journal policy.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ML FD PM TG MG JMS AP. Performed the experiments: ML FD. Analyzed the data: ML. Contributed reagents/materials/analysis tools: ML FD AP JMS AP. Wrote the manuscript: ML FD AP.

References

- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG et al. (2009) Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 135: 302-307. doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.056. PubMed: 18582965.
- Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1996) Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28: 1092-1102. doi:10.1016/S0735-1097(96)00323-3. PubMed: 8890600.
- De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, Soufen HN, Tirone AP et al. (2004) Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail* 10: 496-502. doi:10.1016/j.cardfail.2004.03.006. PubMed: 15599840.
- Hamdan MH, Barbera S, Kowal RC, Page RL, Ramaswamy K et al. (2002) Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 89: 1047-1051. doi:10.1016/S0002-9149(02)02273-7. PubMed: 11988193.
- Najem B, Preumont N, Unger P, Jansens JL, Houssière A et al. (2005) Sympathetic nerve activity after thoracoscopic cardiac resynchronization therapy in congestive heart failure. *J Card Fail* 11: 529-533. doi:10.1016/j.cardfail.2005.04.001. PubMed: 16196249.
- Fraga R (2007) Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail* 9: 630-636. doi:10.1016/j.ejheart.2007.03.003. PubMed: 17475552.
- Rovetta F (2003) The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42: 854-860. doi:10.1016/S0735-1097(03)00831-3. PubMed: 12957432.
- Castiias JM, Gremeaux V, Labnnee M, Troigros O, Laurent Y et al. (2008) Low-frequency electromyostimulation and chronic heart failure. *Ann Readapt Med Phys* 51: 461-472. doi:10.1016/j.annrmp.2008.04.006. PubMed: 18550196.
- Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaen BD, Signori LU, Silva AM et al. (2010) Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17: 254-260. PubMed: 20560163.
- Smart NA, Dieberg G, Giallauria F (2012) Functional electrical stimulation for chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 167: 80-6. PubMed: 22236510.
- Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Pettidant MF et al. (2005) Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12: 226-233. doi:10.1097/01.jcr.0000166455.23346.a5. PubMed: 15942420.
- Dobšák P, Nováková M, Siegelová J, Fiser B, Vltovec J et al. (2006) Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J* 70: 75-82. doi:10.1253/circj.70.75. PubMed: 16377928.
- Nuñer MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R et al. (2004) Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 25: 136-143. doi:10.1016/ehj.2003.09.027. PubMed: 14720530.
- Banerjee P (2010) Electrical muscle stimulation for chronic heart failure: an alternative tool for exercise training? *Curr Heart Fail Rep* 7: 52-58. doi:10.1007/s11897-010-0013-9. PubMed: 20446069.

15. Donadio V, Kallio M, Karlsson T, Nordin M, Wallin BG (2002) Inhibition of human muscle sympathetic activity by sensory stimulation. *J Physiol* 544: 285-292. doi:10.1113/jphysiol.2002.019596. PubMed: 12356893
16. Gademan MG, Sun Y, Han L, Valk VJ, Schajj MJ et al. (2011) Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 152: 237-241. doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.022. PubMed: 20691404
17. Despas F, Dets N, Dumontel N, Labrunee M, Belon B et al. (2009) Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 27: 1849-1854. doi:10.1097/HJH.0b013e32832e8d0f. PubMed: 19542895
18. Robinson AJ (1996) Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain in musculoskeletal disorders. *J Orthop Sports Phys Ther* 24: 208-226. doi:10.2519/jospt.1996.24.4.208. PubMed: 8892136
19. Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Roncalli J, Boveda S et al. (2012) Tonic chemoreflex activation contributes to increased sympathetic nerve activity in heart failure-related anemia. *Hypertension* 55: 1012-1017. PubMed: 20194300
20. Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Vaccaro A, Lambert E et al. (2012) Cardiorespiratory anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity. *Int J Cardiol* 168: 2352-7. PubMed: 23415171
21. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranconi A et al. (1997) Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond)* 92: 285-289. PubMed: 9093009
22. Grassi G, Bolla G, Quarti-Trevano F, Arenare F, Brambilla G et al. (2008) Sympathetic activation in congestive heart failure: reproducibility of neuroadrenergic markers. *Eur J Heart Fail* 10: 1186-1191. doi:10.1016/j.ejheart.2008.09.013. PubMed: 18851926
23. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA (2005) The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 103: 238-247. doi:10.1016/j.ijcard.2004.09.013. PubMed: 16098384
24. Gattiner M, Pathak A, Fourcade J, Androas C, Curnier D et al. (2000) Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 21: 475-482. doi:10.1053/euhj.1999.1875. PubMed: 10681488
25. Eder M, Kaye D (2000) Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev* 5: 17-25. doi:10.1023/A:1009880922965. PubMed: 16228913
26. Henriksen O (1991) Sympathetic reflex control of blood flow in human peripheral tissues. *Acta Physiol Scand Suppl* 603: 33-39. PubMed: 1789127
27. Potts JT, Fuchs JE, Li J, Leshnower B, Mitchell JH (1999) Skeletal muscle afferent fibres release substance P in the nucleus tractus solitarius of anesthetized cats. *J Physiol* 514 (Pt 3): 829-841. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.625ad.x. PubMed: 9882754
28. Martin F, Reynaud JC, Puziolou JJ (1995) Effects of substance P on cardiovascular regulation in the rabbit. *J Auton Nerv Syst* 51: 143-152. doi:10.1016/0165-1838(94)00126-5. PubMed: 7537770
29. Syta Zhou Yi, W, Hsiao L, Lin YW, Longhurst JC (2006) Modulation of cardiovascular excitatory responses in rats by transcutaneous magnetic stimulation: role of the spinal cord. *J Appl Physiol* 100: 926-932. PubMed: 16295522
30. Zhou W, Mahajan A, Longhurst JC (2009) Spinal nociceptin mediates electroacupuncture-related modulation of visceral sympathoexcitatory reflex responses in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H859-H865. doi:10.1152/ajpheart.00149.2009. PubMed: 19561314
31. Wu M, Linderoth B, Foreman RD (2008) Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci* 138: 9-23. doi:10.1016/j.autneu.2007.11.001. PubMed: 18083639
32. Spöndlin BH (1988) Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber-evoked flexion reflex in rats. Part 2. Parameters of low-rate train stimulation of skin and muscle afferent nerves. *J Neurosurg* 68: 279-283. doi:10.3171/jns.1988.68.2.0279. PubMed: 3257521
33. Garsson DW, Foreman RD (1996) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords. *Neurosci Lett* 215: 125-128. doi:10.1016/S0304-3940(96)13023-8. PubMed: 8904799
34. Garsson DW, Foreman RD (1994) Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain* 58: 309-315. doi:10.1016/0304-3959(94)90124-4. PubMed: 7838579
35. Middlekauff HR, Sinoway LJ (2007) Increased mechanoreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure. *J Appl Physiol* 102: 492-494; discussion: 16990501.
36. Piepoli MF, Coats AJ (2007) Increased metaboreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure. *J Appl Physiol* 102: 494-497; discussion: 17209160
37. Stems DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ et al. (1991) Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034-2039. doi:10.1161/01.CIR.84.5.2034. PubMed: 1934378
38. Housliere A, Najem B, Clark A, Velez-Roa S, Naeije R et al. (2005) Chemoreflex and metaboreflex control during static hypoxic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1724-H1729. PubMed: 15904123
39. Fisher WJ, White MJ (1999) Training-induced adaptations in the central command and peripheral reflex components of the pressor response to isometric exercise of the human triceps surae. *J Physiol* 520 (Pt 2): 621-628. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.00621.x. PubMed: 10523427
40. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A et al. (2009) Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 53: 193-199. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.034. PubMed: 19130988
41. Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL (1984) Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* 69: 451-460. doi:10.1161/01.CIR.69.3.451. PubMed: 6692507
42. Karavadas AI, Raisakis KG, Patselis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S et al. (2006) Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 592-597. doi:10.1097/01.rjy.0000219111.02544.ff. PubMed: 16874150

Commentaires spécifiques sur la publication N°1 :

Les résultats de cette étude montrent que la stimulation des afférences nerveuses par l'EMS ou le TENS permettent une sympatho-inhibition prouvée par une diminution de la MSNA. Ce résultat apparaît prometteur dans l'insuffisance cardiaque car allant dans le même sens que toutes les thérapeutiques dédiées à cette pathologie. Néanmoins, nous n'avons testé dans cette étude physiopathologique de concept, qu'une stimulation aiguë alors que la pratique habituelle de l'électrostimulation se fait sur des temps répétés de stimulation. Par ailleurs nous n'avons pas eu de possibilité d'évaluer le débit sanguin artériel ou les résistances vasculaires artérielles de la jambe stimulée ce qui nous aurait permis d'avoir une idée de l'impact de cette sympatho-inhibition sur le tonus vaso-moteur.

Ce travail sera complété par les résultats en cours de l'étude EMSICA 2 qui évalue les effets d'une stimulation par EMS répétée sur 6 semaines.

Par ailleurs, cet effet sympatho-inhibiteur nous a conduits à évaluer l'impact du TENS chez l'artérite où cette propriété pourrait être mise à profit pour améliorer la distance de marche de ces patients par un meilleur débit sanguin musculaire.

Publication N°2 : L'exercice intermittent à haute intensité induit-il de meilleures adaptations du système nerveux autonome que l'exercice continu chez l'insuffisant cardiaque chronique ?

L'exercice intermittent à haute intensité fait l'objet de travaux depuis la fin des années 90 dans l'insuffisance cardiaque et s'impose petit à petit dans les pratiques quotidiennes rééducatives. Nous avons voulu savoir si ce type d'exercice induisait une différence de profil végétatif cardiaque et de risque d'arythmie à l'issue d'une séance par rapport à l'exercice à intensité continue traditionnellement réalisé. Ainsi, nous avons élaboré un protocole expérimental visant à évaluer par Holter ECG sur 24h réalisé sur un échantillon de patients en insuffisance cardiaque à l'issue de 3 conditions successivement réalisées par chacun, à savoir exercice continu, intermittent et absence d'exercice.

Le Holter ECG nous a permis d'évaluer la balance végétative cardiaque mais également le nombre et le type d'arythmie cardiaque.

High-Intensity Interval Exercise Improves Vagal Tone and Decreases Arrhythmias in Chronic Heart Failure

THIBAUT GUIRAUD^{1,2}, MARC LABRUNEE^{1,3,4}, KEVIN GAUCHER-CAZALIS¹, FABIEN DESPAS^{1,3,5}, PHILIPPE MEYER⁶, LAURENT BOSQUET⁷, CELINE GALES¹, ANGELICA VACCARO¹, MARC BOUSQUET², MICHEL GALINIER^{1,3}, JEAN-MICHEL SÉNARD^{1,3,5}, and ATUL PATHAK^{1,3,5}

¹Institute of Cardiovascular and Metabolic Diseases, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), UMR-1048, Toulouse, FRANCE; ²Clinic of Saint-Orens, Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Center, Saint-Orens-de-Gameville, FRANCE; ³University of Toulouse III: Paul Sabatier, Toulouse, FRANCE; ⁴Department of Rehabilitation, Toulouse University Hospital, Toulouse, FRANCE; ⁵Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, FRANCE; ⁶University Hospital of Geneva, Geneva, SWITZERLAND; and ⁷Faculty of Sports Sciences and MOVE Laboratory (EA 6314), University of Poitiers, Poitiers, FRANCE

ABSTRACT

GUIRAUD, T., M. LABRUNEE, K. GAUCHER-CAZALIS, F. DESPAS, P. MEYER, L. BOSQUET, C. GALES, A. VACCARO, M. BOUSQUET, M. GALINIER, J.-M. SÉNARD, and A. PATHAK. High-Intensity Interval Exercise Improves Vagal Tone and Decreases Arrhythmias in Chronic Heart Failure. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 45, No. 10, pp. 1861–1867, 2013. **Purpose:** Autonomic dysfunction including sympathetic activation and vagal withdrawal has been reported in patients with chronic heart failure (CHF). We tested the hypotheses that high-intensity interval exercise (HIIE) in CHF patients would enhance vagal modulation and thus decrease arrhythmic events. **Methods:** Eighteen CHF patients underwent a baseline assessment (CON) and were then randomized to a single session of HIIE and to an isocaloric moderate-intensity continuous exercise (MICE). We evaluated the HR, HR variability parameters, and arrhythmic events by 24-h Holter ECG recordings after HIIE, MICE, and CON sessions. **Results:** We found that HR was significantly decreased after HIIE (68 ± 3 bpm, $P < 0.01$) when compared with CON and MICE values (71.1 ± 2 and 69 ± 3 bpm, respectively). HIIE led to a significant increase in normalized high-frequency power ($35.95\% \pm 2.83\%$ vs $31.56\% \pm 1.93\%$ and $24.61\% \pm 2.62\%$ for CON and MICE, respectively, $P < 0.01$). Both exercise conditions were associated with an increase in very low frequency power comparative to CON. After HIIE, premature ventricular contractions were significantly decreased (531 ± 338 vs 1007 ± 693 and 1671 ± 1604 for CON and MICE, respectively, $P < 0.01$). An association was found between the changes in premature ventricular contractions and the changes in low-frequency/high-frequency ratio ($r = 0.66$, $P < 0.01$) in patients exposed to HIIE. **Conclusion:** We demonstrate that a single session of HIIE improves autonomic profile of CHF patients, leading to significant reductions of HR and arrhythmic events in a 24-h posttraining period. Cardioprotective effects of HIIE in CHF patients need to be confirmed in a larger study population and on a long-term basis. **Key Words:** INTERVAL, HIGH INTENSITY, HR VARIABILITY, HEART FAILURE

Patients with chronic heart failure (CHF) are prone to elevated mortality and occurrence of arrhythmic events potentially leading to sudden cardiac death. Autonomic nervous system (ANS) abnormalities as assessed by 24-h HR variability (HRV) indexes were found to be predictive of this outcome. Galinier et al. (12) reported that CHF patients with an SD of all N–N intervals (SDNN) of

less than 67 ms were at a 2.5-fold increased risk for all-cause mortality and progressive heart failure death. In addition, lower daytime low-frequency (LF) power, short-term controlled breathing LF power, and LF to high-frequency (HF) power ratio were also found to have independent prognostic value among individuals with CHF (29). Altogether, a decreased vagal tone and a relative or absolute increase in sympathetic activity are autonomic patterns predictive of an unfavorable prognosis. Although most of the treatment strategies (beta blockers, renin-angiotensin system blockers, cardiac resynchronization therapy, etc.) used in the management of CHF patients have been shown to reduce sympathetic activation, less is known about the effect of current care on vagal modulation. Yet, experimental studies indicate that increased parasympathetic activity using vagal stimulation may reduce mortality in animal models of postinfarction sudden cardiac death and of CHF (31). More recently, a first-in-man study performed in patients with CHF suggests

Address for correspondence: Atul Pathak, M.D., Ph.D., Service de Pharmacologie Clinique, INSERM UMR-1048, Faculté de médecine, 37, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France; E-mail: atul.pathak@univ-tlse3.fr

Submitted for publication August 2012.

Accepted for publication April 2013.

0195-9131/13/4510-1861/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2013 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182967559

that vagus nerve stimulation was associated with significant improvements (i.e., New York Heart Association (NYHA) class, quality of life, or ejection fraction). This type of approach used in patient with refractory epilepsy or depression is invasive and still under investigation in the field of heart failure (9). In this context, exercise appears as a non-pharmacological tool able to enhance vagal modulation, because exercise training has been found to have beneficial effects on HRV in CHF patients (29). Malfatto et al. (20) reported greater restoration of ANS responsiveness to vagal and sympathetic stimulation in CHF patients who completed 3 months of low-intensity exercise therapy. Improvements in HRV among CHF patients have also been observed in supervised aerobic exercise programs, supervised resistance training programs, and home-based training programs (29). These findings suggest that a variety of exercise therapy program may be used to improve HRV in the CHF population (4,30). However, the effect of high-intensity interval training (HIIT) on HRV in CHF patients has never been investigated.

Moreover, any type of intervention (such as HIIT) able to reduce premature ventricular contraction (PVC) could potentially be associated with a reduction of life-threatening arrhythmias.

HIIT appears to have superior effect on maximal oxygen uptake, endothelial function, cardiac and muscular function and quality of life in healthy subjects, CHD, metabolic syndrome, and CHF patients (8,14,17,38,39) than moderate-intensity continuous exercise (MICE). We recently optimized a high-intensity interval exercise (HIIE) protocol in stable CHD and CHF patients (13,24). However, these studies have never assessed the effect of this type of exercise on ANS activity (15,26,39). We therefore compared the effect of HIIE protocol and MICE on ANS activity and arrhythmias in CHF patients. We hypothesized that HIIE would restore the sympathovagal balance and thus lead to a reduction in HR and in the occurrence of arrhythmias. This in turn could be of importance to explain how CHF patients benefit from HIIE (13,23).

METHOD

Study design. This was a randomized crossover study investigating two different exercise protocols (an optimized HIIE and an isocaloric MICE session). At the first visit, anthropometric data, vital signs, resting ECG, and a 24-h Holter ECG (CON) were collected, and patients performed a cardiopulmonary exercise test (CPET). At the second and third visit (each separated by a 1-wk period), every patient performed in random order HIIE and MICE sessions under the supervision of an exercise physiologist and a cardiologist. After every exercise session, a 24-h Holter ECG was connected to the patients for HRV analysis to determine the frequency of arrhythmias (Fig. 1). The protocol was accepted by the Ethics Committee for the Protection of Human (University of Toulouse), and written informed consent was

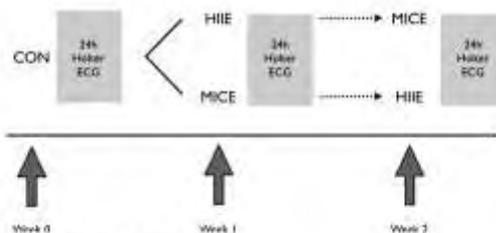


FIGURE 1—Study design.

obtained from all patients. The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Participants. A minimum of 17 patients per condition was calculated to show a reduction in HR. After an initial screening of 30 patients, we enrolled 18 patients with stable CHF. Inclusion criteria were as follows: age ≥ 18 yr, left ventricular ejection fraction $<40\%$ (measured within the last month of enrollment by echocardiography, radionuclide ventriculography, or cardiac magnetic resonance), NYHA functional class I to III, stable optimal medical therapy including a beta blocker and an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blockers (ARB) for at least 6 wk, ability to perform a maximal CPET, and capacity and willingness to sign the informed consent form. Exclusion criteria included any relative or absolute contraindications to exercise training in CHF patients according to current recommendations (27), fixed-rate pacemaker with HR limits set lower than exercise training target HR, major cardiovascular event or procedure within the 3 months preceding enrollment, chronic atrial fibrillation, heart failure secondary to significant uncorrected primary valvular disease (except for mitral regurgitation secondary to left ventricular dysfunction), and heart failure secondary to congenital heart disease or obstructive cardiomyopathy.

CPET. CPET was performed according to current guidelines for CHF patients (27). A continuous progressive exercise protocol was performed on a cycle ergometer (Ergoline 800S, Ergoline, Bitz, Germany). The pedaling speed was settled at 60 rpm during the entire test. A 2-min warm-up at 20 W was performed before the test, and the power was increased by $10 \text{ W} \cdot \text{min}^{-1}$ depending on the functional capacity of the patient until exhaustion (27). Peak power output (PPO) was defined as the power output reached at the last fully completed stage (13). All subjects were encouraged to provide a maximal effort. HR, manual brachial blood pressure, and RPE using the Borg scale (level 6 to 20) (27) were recorded before the test and at 2-min intervals during exercise and recovery. Electrocardiographic activity was monitored continuously using a 12-lead ECG (GE Healthcare Marquette) and was recorded throughout the test and during the 5-min passive recovery after the test.

MICE and HIIE session. MICE consisted of 22 min of exercise at 60% of PPO on the basis of current recommendations of the American Heart Association (28). The

optimized HIIE session consisted of a warm-up for 2 min at 50% of PPO, followed by two sets of 8-min intervals at 100% of PPO. Each interval block was composed of repeated bouts of 30 s at 100% of PPO interspersed by 30 s of passive recovery in the seated position (24). Four minutes of passive recovery were allowed between the two sets, as well as a 1-min cool down at 25% of PPO after the last 30-s exercise bout. Both protocols were estimated to be isocaloric on the basis of previous research (26).

24-h Holter ECG recording. Ambulatory 24-h ECG monitoring was performed at the baseline visit and at the end of each exercise session. The ambulatory recordings were acquired using a two-lead 24-h Holter ECG system (Spideview; Medsource, LLC, Stillwater, MN). Patients were requested to undertake their usual daily activities and to avoid caffeinated beverages, smoking, and certain activity such as going on a walk during the 24 h of recording. An experienced technician blinded to randomization analyzed the recordings.

HRV. The recordings were performed at a 200-Hz sampling rate. The ELATEC Holter analysis HRV and QT software (ELA Medical, Montrouge, France) was used for analysis. Recordings were excluded if they lasted <20 h, if they were of poor quality, if atrial fibrillation or a paced rhythm was present, or if T wave amplitude was <0.15 mV. Time domain HRV was analyzed, and the following indexes were calculated (21): Mean N-N interval, the SDNN, root mean square of differences of successive N-N intervals, and proportion of differences between adjacent N-N intervals of more than 50 ms were computed. Spectral analysis was performed for 256-s periods with a fast Fourier transform to quantify the total spectral power (TP), the power spectral density of the LF (0.04–0.15 Hz), and the HF (0.15–0.40 Hz) bands. Additional calculations included LF and HF expressed in normalized units [LF% = 100 LF/(TP – very low frequency (VLF))], HF in normalized units [HF% = 100 HF/(TP – VLF)], and the ratio of LF (ms²)/HF (ms²) according to the Task Force recommendation for short-term recordings (21). The computation was done only if there were more than 100 normal beats and 80% normal complexes within the 256 s. Because a 50% overlapping function was applied on the 256-s buffer, the analysis was computed every 128 s and the spectra were averaged. The 256-s tachograms were sampled at a 4-Hz frequency to obtain equidistant sampling. A Hanning window was applied to reduce the leakage error. All the parameters were computed from normal-to-normal RR values (QRS complexes of sinus origin) and determined for 24 h. The power spectral density of the preprocessed signal was computed, and the results were expressed in natural logarithm of the square of milliseconds per hertz. The areas under the spectral density curve between the limits of the spectral bands of HF and LF were then integrated to obtain values for HF and LF power.

Arrhythmias. The analysis of arrhythmias was computer assisted (SynScope, Medsource, LLC) and visually double-checked. Ectopic ventricular and supraventricular

beats were classified as isolated premature contractions, bigeminy, and salvos. Analysis also stated the occurrence of atrial and ventricular arrhythmias, as conduction blocks or silent ischemia.

Statistical analysis. Descriptive statistics were reported for demographics, baseline clinical characteristics, and CPET (Table 1). They were also reported by exercise mode, i.e., 2 × 8 min of HIIE and MICE and baseline (Tables 2 and 3). Mean and SD (or SEM) were reported for continuous variables. Frequencies and percentages were reported for categorical ones. For the 24-h electrophysiological responses, *P* values were calculated using a one-way repeated ANOVA with a factor for “condition.” Logarithmic transformation has been performed before ANOVA if data were not normally distributed. If ANOVA was significant and to know the difference between two conditions, *P* values were calculated from multiple paired comparisons using either a paired *t*-test for normally distributed data or paired Wilcoxon signed-rank test for nonnormally distributed data. Furthermore, to verify if the effects were persistent in all variables, we performed additional analyses in the 24th hour, i.e., a one-way repeated ANOVA with a factor for “condition” and then a paired *t*-test for normally distributed data or paired Wilcoxon signed-rank test for nonnormally distributed data, to know the difference between the two conditions. Spearman correlations were also generated to verify the relation between changes in parameters. All statistical analyses were based

TABLE 1. Patient's characteristics

Clinical variables	n = 18
Gender (male/female)	12/6
Age (yr)	53 ± 12.0
BMI (kg m ⁻²)	26.9 ± 7.1
LVEF (%)	33 ± 10.7
NYHA functional class (I/II/III)	2.0 ± 0.9 (4/10/4)
BNP (pg dL ⁻¹)	612.88 ± 385
Etiology of heart failure (ischemic heart disease/nonischemic)	12/6
Risk factors	
Diabetes mellitus	0
Hypertension	6 (33%)
Smoking	3 (16%)
Obesity (BMI ≥30 kg m ⁻²)	2 (11%)
Medical history	
Previous myocardial infarction	12 (64%)
Previous CABG	8 (44%)
Previous PCI	6 (32%)
Medications	
ACE inhibitors	14 (87.5%)
Beta blockers	16 (100%)
Digoxin	0
Furosemide	9 (50%)
Spirolactone	4 (22%)
Devices	
CRT/ICD	0/2 (0/11%)
Cardiopulmonary maximal testing variables	
HR _{max} (bpm)	55.4 ± 8.5
HR _{rest} (bpm)	112.1 ± 10.4
PPO (W)	118.49 ± 38.7
METs	6.2 ± 1.67

Data are presented as mean ± SD except BNP, which is presented as mean ± SEM. BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; BNP, brain natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention; CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardiac defibrillator.

TABLE 2. Time domain parameters

n = 18	CON	MICE	HIE
HR _{24h} (bpm)	71.1 ± 2.7	69 ± 3 ^{****}	68 ± 3.2 ^{****}
PVC (N/24 h)	1671 ± 1604	1007 ± 693 ^{****}	531 ± 338 ^{****}
Bigeminy (N/24 h)	2.5 ± 1.5	7.4 ± 4.81	0.389 ± 0.33
Salves (N/24 h)	38.39 ± 17.72	115.94 ± 87.88 ^{****}	11.61 ± 3.03 ^{**}
SVPC (N/24 h)	301 ± 747	306 ± 286	322 ± 348
SDNN (ms)	68.5 ± 9.0	75.6 ± 6.2 [*]	76.9 ± 11.5 [*]
RMSD (ms)	36.43 ± 4.54	29.95 ± 1.60	30.14 ± 3.89
pNN50 (%)	16.36 ± 1.81	12.25 ± 1.13	11.68 ± 1.04

Data are presented as mean ± SD, except PVC and SVPC, which are presented as mean ± SEM.

^{*}Significantly different from CON values (*P* < 0.05).

^{**}Significantly different from MICE values (*P* < 0.05).

^{***}Significantly different from HIE values.

RMSD, root mean square of differences of successive N-N intervals; pNN50, proportion of differences between adjacent N-N intervals of more than 50 ms; SVPC, supra-ventricular premature contraction.

on 18 patients and performed using SAS, Version 9.2. A *P* value < 0.05 was considered as significant.

RESULTS

Baseline characteristics. Three patients were excluded because of poor quality of 24-h Holter ECG or change of their treatment. Participants were mainly men (66%) with a mean age of 53 ± 12.0 yr. Most patients had ischemic heart disease (64%). Mean NYHA was 2.0 ± 0.9, and all patients were on optimal medical therapy. Demographic, baseline characteristics and maximal CPET variables are presented in Table 1.

Effects on HR, HRV, and PVC. Average HR was significantly lower after HIE compared with CON (-2.1 bpm, *P* < 0.01) and MICE (-1 bpm, *P* < 0.01) values. Compared with CON, both exercise sessions significantly increased SDNN (*P* < 0.01). When compared with CON and MICE values, HF power was significantly higher after HIE (*P* < 0.01) in the 24-h period. LF was significantly higher after MICE (54.07% ± 2.99%, *P* < 0.01) compared with CON and HIE values (48.33% ± 3.17% and 47.90% ± 2.47%, respectively). When compared with MICE, HF power values remained higher after HIE in the 24th hour (37.2% ± 29.1% and 22.6% ± 12.2%, respectively, *P* = 0.06).

When compared with CON and MICE, the number of PVC was significantly decreased in patients undergoing HIE (*P* < 0.01).

TABLE 3. Spectral domain parameters

Spectral Domain Parameters—24 h	CON	MICE	HIE
HF power (ms ²)	155 ± 9	118 ± 11 ^{****}	145 ± 12 ^{***}
LF power (ms ²)	238 ± 14	258 ± 15 ^{****}	196 ± 11 ^{**}
VLF (ms ⁻¹)	1434 ± 346	1804 ± 372 [*]	1710 ± 372 [*]
TP (ms ⁻¹)	1930 ± 280	2281 ± 484 ^{****}	2118 ± 421 ^{**}
LF/HF ratio	1.54 ± 0.13	2.22 ± 0.24 ^{****}	1.34 ± 0.11 ^{****}
HF power (nu, %)	31.56 ± 1.93	24.61 ± 2.62 ^{****}	35.95 ± 2.83 ^{***}
LF power (nu, %)	48.33 ± 3.17	54.07 ± 2.99 ^{****}	47.90 ± 2.47 ^{**}

^{*}Significantly different from CON values (*P* < 0.05).

^{**}Significantly different from MICE values (*P* < 0.05).

^{***}Significantly different from HIE values. nu, normalized units.

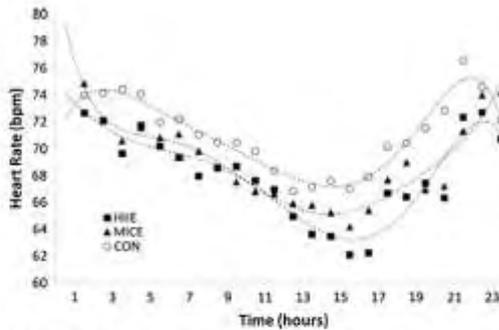


FIGURE 2—HR after the MICE, HIE, and CON.

The only significant association was between the changes in PVC and the changes in LF/HF ratio (*r* = 0.66; *P* < 0.01) after HIE and MICE, suggesting that the decrease in PVC was strongly related to the decrease in LF/HF ratio (Tables 2 and 3, Figs. 2 and 3).

DISCUSSION

Major finding. The present study was designed to provide insights into the change in ANS activity, as assessed by HRV, achieved by HIE in CHF patients. We also planned to describe the effect of this nonpharmacological therapy in patients with CHF on HR and arrhythmias to assess the benefit/risk ratio of HIE in the setting of CHF. To our knowledge, this study is the first to assess the effects of HIE on HRV-derived parameters and subsequently on the occurrence of arrhythmias. In this randomized controlled study, we were able to demonstrate that HIE is safe and beneficial through an increase of the parasympathetic tone associated with a decrease in HR and ventricular susceptibility as shown by a significant decrease (more than threefold) in PVC frequency. Compared with MICE and CON, HIE induces an early and larger improvement of HRV-derived

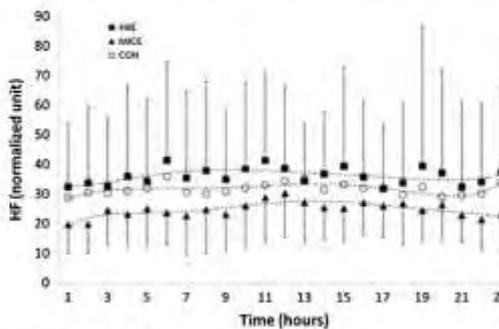


FIGURE 3—HF after the HIE, MICE, and CON.

parameters, and these effects lasted for at least 24 h after a single session of exercise. HIIE leads also to enhancement of VLF power. Finally, according to patients, HIIE was the most preferred protocol, associated with a lower perceived exertion compared with MICE, and no adverse event was reported by health care providers or patients (data not shown). Altogether, these results highlight the positive benefits/risk ratio associated with HIIE in CHF patients and suggest that this type of intervention could reduce the cardiovascular risk of CHF patients.

Effects of HIIE on HRV parameters. Different types of exercise have been shown to improve HRV in CHF population (29). Our study further adds to this concept, showing for the first time that HIIE has the same global effect on the autonomic tone as that of other programs. The major finding of this study is that HR reduction post-HIIE exercise is directly correlated to vagal modulation enhancement as assessed by an increase in HF power. Although the underlying mechanisms by which exercise training improves vagal modulation are speculative at present, angiotensin II and nitric oxide (NO) are potential mediators. Angiotensin II is known to inhibit cardiac vagal activity (36). One theory is that exercise training suppresses angiotensin II expression (5). It has been shown that plasma renin activity levels are lower in long-distance runners than that in untrained individuals or nonathletes and sedentary individuals (10). This finding is important given that athletes with lower plasma renin activity would presumably have lower angiotensin II and higher associated levels of cardiac vagal activity. Therefore, it is possible that the suppression of angiotensin II via exercise may, to some extent, mediate enhancement of cardiac vagal tone (5). NO may also play a role in increasing cardiac vagal control and, in doing so, may indirectly inhibit sympathetic influences (7). Exercise training, particularly HIIE, has been found to improve endothelial function and NO bioavailability among individuals with coronary atherosclerosis (25,37). Moreover, in experimental models, overexpression of nitric oxide synthase-3 (NOS3) in murine cardiomyocytes potentiates vagal modulation of heart function (22). Other mechanisms can also be responsible for parasympathetic activation. We have shown that adrenomedullin, a peptide increased in CHF patient and also during exercise (33), can up-regulate muscarinic receptors in cardiomyocytes (6). These data illustrate how endogenous ligands can possibly modulate autonomic control of the heart and potentially influence exercise-mediated cardiac vagal tone increase.

In our study, HIIE is associated with an increase in VLF power. The latter is known to reflect in part thermoregulatory mechanisms, fluctuation in activity of the renin-angiotensin system, and the function of peripheral chemoreceptors. Akselrod et al. (2) reported that ACE blockade increases very low frequency RR interval spectral power. HIIE as another mode of exercise is associated with angiotensin II decrease, consequently leading to VLF rise. Taylor et al. (34) showed that atropine nearly abolished very low frequency RR interval power in healthy volunteers, suggesting

that VLF improvement post-HIIE could mainly reflect vagal modulation improvement. Irrespective of mechanisms, this effect is clinically relevant because depressed VLF power has been identified as an independent risk predictor in patients with CHF (16). However, we remain cautious about our results since the large discussion on the limitations of spectral analysis in HRV (35). Concerning the time domain analysis, we found a significant improvement of SDNN after HIIE when compared with MICE and CON. This suggests a decrease in the risk for all-cause mortality (12).

Effects of HIIE on HR and PVC. The effects of HIIE on HRV parameters (both HF and VLF increases) have a direct clinical effect because HR and PVC are reduced after a single session of exercise. HR reduction is considered as a key target in the management of CHF. Randomized clinical trials from the beta blocker era have shown that morbidity and mortality reduction is partly related to HR reduction (1). In addition, recent trial with ivabradine emphasized the role of reducing HR on the top of beta blockade therapy (32). We hypothesized that HF and VLF (i.e., reflecting vagal modulation for some authors) increases are the major trigger for HR reduction in this patient population. In experimental and clinical model, it has been described that vagal modulation enhancement, for example, through nerve stimulation, could restore baroreflex sensitivity, suppress proinflammatory cytokines, and thus contribute to both HR reduction and antiarrhythmic effects through other mechanisms. Surprisingly, we have noted a significant discrepancy between MICE and HIIE; although the first was associated with a reduction in HF, the second was inducing the opposite effect, suggesting that beneficial effects on HRV are probably related to the mode and intensity of HIIE.

We noticed that patients exposed to HIIE had a significant decrease in arrhythmic event, as assessed by the PVC number reduction. This can directly ($r = 0.66, P < 0.01$) be related to HRV modification (i.e., both HF and VLF increase). In experimental models, exercise training enhances baroreflex control of HR by a vagal mechanism (19), suggesting a sympathovagal balance resetting in postexercise period. The clinical importance of reducing PVC in CHF patients has been recently emphasized. Le et al. (18) showed after 6.2 yr of follow-up that the presence of PVC is a powerful predictor of cardiovascular mortality in CHF. Indeed, after adjustment, PVC was associated with a 5.5-fold increased of cardiovascular mortality ($P = 0.004$).

HRV modifications were observed at an early stage. Interestingly, it has been suggested that CHF patients may require more time to achieve modulation of autonomic tone and responsiveness than myocardial infarction patients. This may be due, in part, to the chronic nature of heart failure, which may contribute to greater autonomic impairment (20). In this case, it can be hypothesized that repeated periods of exercise and recovery through vascular mechanisms such as ischemic preconditioning could have led to these early autonomic modifications. It cannot be excluded that benefits associated with HIIE are intensity dependent.

Limitations. Several limitations of this study need to be outlined. We included a relatively small number of patients. Our study was based on a single session of exercise, and a beneficial effect observed with HIIE in CHF patients needs to be confirmed in a larger study population and for a longer follow-up. The effect of HIIE on ANS outcomes could have been characterized more extensively using direct nerve recording (muscle sympathetic nerve activity) or extensive biological assessment (11) for the sympathetic tone. We have not measured renin-angiotensin system activity, NO bioavailability, or other surrogate marker for neurohumoral modulation such as endothelial function. Finally, although Holter recordings permit analysis of RR interval fluctuations, they do not allow for control of common factors known to affect heart period variability such as posture, physical activity, breathing frequency, and tidal volume (3).

CONCLUSION

The beneficial effects of HIIE are still a matter of debate, because it is usually assumed that training in ischemic range could increase the risk of events. Our study shows, for the

first time, that in CHF patients, this mode of training is safe and leads to significant clinical improvement. We provide evidence that HIIE in CHF patients exerts an influence on HRV via increasing vagal modulation. This is associated with an increase in VLF power. Overall, these findings translate into an HR reduction and a significant decrease of PVC number. Knowing that enhanced cardiac vagal modulation may not only offer a survival advantage but also reduce the risk of frequently lethal ventricular dysrhythmias including ventricular fibrillation, it could be hypothesized that HIIE may reduce the cardiovascular risk of CHF patients. In this context, there is a need to identify the exercise regimen (i.e., duration and intensity) that produces optimal improvements in HRV. Further studies should clarify whether HIIE interventions are effective long-term therapies for ANS recovery associated with meaningful improvements in outcomes of CHF patients.

Thibault Guiraud and Marc Labrunee contributed equally to this work. The authors have no conflict of interest to declare.

The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

REFERENCES

1. Abraham WT. Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1237-47.
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213(4504):220-2.
3. Azai Y, Saal JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):H132-41.
4. Barreto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):302-7.
5. Buch AN, Coote JH, Townsend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training—what's the link? *Exp Physiol*. 2002; 87(4):423-35.
6. Buys S, Smith F, Pathak A, et al. Adrenomedullin upregulates M2-muscarinic receptors in cardiomyocytes from P19 cell line. *Br J Pharmacol*. 2003;139(6):1219-27.
7. Chowdhury S, Townsend JN. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci (Lond)*. 1999; 97(1):5-17.
8. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(4):579-89.
9. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(7):847-55.
10. Fagard R, Grauwels R, Groeseneken D, et al. Plasma levels of renin, angiotensin II, and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endurance athletes. *J Appl Physiol*. 1985;59(3):947-52.
11. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):375-85.
12. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21(6):475-82.
13. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, et al. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(4):733-40.
14. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*. 2012;42(7):587-605.
15. Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L. Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHF patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):211-7.
16. Hadase M, Azuma A, Zen K, et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2004;68(4):343-7.
17. Helgerud J, Hoydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO2max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):665-71.
18. Le VV, Mitiku T, Hadley D, Myers J, Froelicher VF. Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. *Am Noninvasive Electrocardiol*. 2010;15(1):56-62.
19. Liu JL, Kulakofsky J, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. *J Appl Physiol*. 2002;92(6):2403-8.
20. Malfato G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(2):159-66.
21. Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
22. Massion PB, Dessy C, Desjardins F, et al. Cardiomyocyte-restricted overexpression of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) attenuates beta-adrenergic stimulation and reinforces vagal inhibition of cardiac contraction. *Circulation*. 2004;110(17):2666-72.
23. 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):306-12.

24. Meyer P, Normandin E, Gayda M, et al. High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization. *J Card Fail.* 2012;18(2):126-33.
25. 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):734-41.
26. 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):466-71.
27. Piepoli MF, Conradi V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):347-57.
28. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-25.
29. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Dardle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2011;26(6):303-12.
30. Rovoda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):854-60.
31. Sabbah HN, Isar I, Zaretsky A, Rastogi S, Wang M, Gupta RC. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011;16(2):171-8.
32. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
33. Tanaka M, Kitamura K, Ishizaka Y, et al. Plasma adrenomedullin in various diseases and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Intern Med.* 1995;34(8):728-33.
34. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998;98(6):547-55.
35. Taylor JA, Studinger P. Counterpoint: cardiovascular variability is not an index of autonomic control of the circulation. *J Appl Physiol.* 2006;101(2):678-81; discussion 81.
36. Townsend JN, al-Ami M, West JN, Littler WA, Coope JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension.* 1995;25(6):1270-5.
37. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, et al. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147(6):1039-46.
38. Wisloff U, Ellingsen O, Kemi OJ. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(3):139-46.
39. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.

Commentaires spécifiques sur la publication N°2 :

Les résultats de cet article montrent que la typologie de l'entraînement, à savoir une variation de l'intensité de l'exercice physique tout en restant isocalorique, permet des adaptations différentes du SNA cardiovasculaire. En effet par rapport à un exercice continu isocalorique, un exercice intermittent à haute intensité induit une réactivation du tonus vagal supérieure et ceci est associé à une diminution des arythmies cardiaques ventriculaires. Cette étude revêt néanmoins plusieurs limites. Il s'agit uniquement d'un exercice aigu alors qu'en pratique rééducative, le réentraînement nécessite la répétition d'exercices au cours du temps. Ainsi, nous devons dans une prochaine étude vérifier si ces résultats persistent après sommation de plusieurs exercices physiques successifs. Néanmoins, les résultats d'autres études sur l'amélioration de la fonction systolique induite par un réentraînement intermittent à haute intensité [194], nous encouragent dans cette voie. En effet, selon le triangle de Coumel, l'amélioration de la fonction systolique si elle se confirme devrait être associée à une réduction des extrasystoles ventriculaires.

Cette étude est en tout cas la première à montrer chez l'insuffisant cardiaque systolique que la typologie de l'entraînement induit des modifications différentielle du SNA. Les explications de cet effet ne sont que spéculative pour le moment et nécessitent d'autres études physiopathologiques pour mieux comprendre. Néanmoins, on peut imaginer l'implication de l'amélioration différentielle du baroréflexe induite par les variations répétées de la pression artérielle au cours de l'exercice intermittent, alors que sur

un exercice continu la pression artérielle connaît une élévation constante. Comme nous l'avons vu précédemment, au cours de l'exercice, la courbe du baroréflexe est décalée vers la droite, sans variation du gain, pour permettre une plus haute montée de pression artérielle au cours de l'effort. Chez le sujet insuffisant cardiaque, la désensibilisation du baroréflexe est présente et l'on peut imaginer que l'inhibition sympathique à l'effort lors de la montée de la pression artérielle est probablement moindre que chez le sujet sain ce qui entraîne une plus grande décharge catécholaminergique et donc une augmentation potentielle du risque d'arythmie cardiaque si l'effort est soutenu sur plusieurs minutes. Lors de l'exercice intermittent, il y a certes une plus grande intensité d'exercice mais le choix d'un temps d'exercice court (30 secondes) limite la stimulation sympathique. En effet les fréquences cardiaques et les pressions artérielles maximales atteintes ne sont pas différentes que lors de l'exercice continu [197]. Par ailleurs, la présence d'une période de repos passive égale à la période d'exercice permet probablement une restauration du $SNP\Sigma$ et une inhibition du SNS ce qui induit une meilleure tolérance pendant l'exercice. En post-exercice, il est probable que la moindre sollicitation sympathique per effort soit impliquée dans les différences observées dans nos résultats sur la variabilité sinusale des 24h suivant l'exercice.

Au final, les résultats de cette étude nous rassurent dans l'utilisation de l'exercice intermittent à haute intensité dans l'insuffisance cardiaque chronique. Ces résultats positifs s'ajoutent à ceux déjà connus concernant l'amélioration du pic de VO_2 , la préférence des patients ou encore l'amélioration de la fonction systolique. Ce type d'exercice ne doit cependant pas remplacer l'exercice continu mais plutôt s'ajouter à ce dernier pour le moment en l'état actuel des connaissances. En effet, la plupart des essais validant l'efficacité du réentraînement aérobie a été réalisé selon la modalité « exercice continu ». Nous n'avons pas encore le même niveau de preuve pour l'exercice intermittent. De plus, il est souvent plus difficile de mettre en œuvre l'exercice intermittent chez des patients en autonomie complète par rapport à l'exercice continu.

Publication N° 3 : La neuromodulation par stimulation électrique transcutanée (TENS) permet-elle d'améliorer les capacités de marche chez l'artéritique claudicant ?

Article accepté par la revue: American journal of physical medicine and rehabilitation

Cette étude a été inspirée par les résultats obtenus sur l'étude EMSICA qui montrait la capacité des courants TENS appliqués au niveau des jambes à induire une inhibition sympathique. De là est venu l'hypothèse d'un effet vasodilatateur périphérique potentiellement bénéfique dans l'artériopathie (à l'image de la sympathectomie parfois réalisée dans cette indication), effet qui s'additionnerait avec l'effet connu antalgique de ce type de courant. L'utilisation de la stimulation électrique spinale au niveau des cordons postérieurs qui est validée dans l'AOMI comme nous l'avons vu avant, s'apparente à ce type de technique. Néanmoins le TENS reste non invasif et donc sans effets indésirables potentiels. Il est également bien moins coûteux que l'implantation d'un boîtier et d'électrodes de stimulation médullaires. Quelques études ont été publiées sur l'effet de l'électrothérapie des membres inférieurs dans l'AOMI mais elles n'utilisaient pas le même courant et par ailleurs le placebo n'était pas toujours réalisé ce qui ne permet pas de conclure.

Ainsi nous avons recruté 15 patients avec AOMI de stade 2. Chaque patient a bénéficié de 4 conditions dans un ordre randomisé : TENS 10 Hz, TENS 80 Hz, SHAM (présence d'électrode sans stimulation), CONTROLE (absence d'électrode).

Après chaque condition, nous avons mesuré la distance de claudication sur tapis roulant après avoir déterminé au préalable la vitesse et la pente du tapis roulant pour atteindre la claudication à 300m pour chacun des patients. Nous avons également mesuré les paramètres hémodynamiques au cours de chaque exercice.

Authors:

Marc Labrunée, MD
 Anne Boned, PT
 Richard Granger, MSc
 Marc Bousquet, MD
 Christian Jordan, MD
 Lisa Richard, MD
 Damien Garrigues, MD
 Vincent Gremeaux, MD, PhD
 Jean-Michel Sénard, MD, PhD
 Atul Pathak, MD, PhD
 Thibaut Guiraud, PhD

Affiliations:

From the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR-1048, équipe 8, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (ML, J-MS, AP, TG); Unité de réadaptation cardiaque ambulatoire, Fédération des services de cardiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France (ML); Clinique Saint-Orens, centre de rééducation cardiovasculaire et pulmonaire, Saint-Orens-de-Gameville, France (AB, RG, MB, LR, DG, TG); Clinique Pasteur, Toulouse (CJ, AP); Pôle Rééducation-Réadaptation, CHU Dijon, France (VG); Plateforme d'investigation technologique, CIC-P Inserm 803, CHU Dijon, France (VG); Inserm U 1093 "Cognition, action, et Plasticité sensorimotrice," Dijon, France (VG).

Correspondence:

All correspondence and requests for reprints should be addressed to: Thibaut Guiraud, PhD, Clinique Saint-Orens, Cardiovascular and pulmonary centre 12, avenue de Revel, Saint-Orens-de-Gameville, France.

Disclosures:

Financial disclosure statements have been obtained, and no conflicts of interest have been reported by the authors or by any individuals in control of the content of this article.

0894-9115/15/0000-0000

American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation
 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/PHM.0000000000000277

www.ajpmr.com

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Improved Walking Claudication Distance with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

An Old Treatment with a New Indication in Patients with Peripheral Artery Disease

ABSTRACT

Labrunée M, Boned A, Granger R, Bousquet M, Jordan C, Richard L, Garrigues D, Gremeaux V, Sénard J-M, Pathak A, Guiraud T: Improved walking claudication distance with transcutaneous electrical nerve stimulation: an old treatment with a new indication in patients with peripheral artery disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;00:00-00.

Objective: The aim of this study was to determine whether 45 mins of transcutaneous electrical nerve stimulation before exercise could delay pain onset and increase walking distance in peripheral artery disease patients.

Design: After a baseline assessment of the walking velocity that led to pain after 300 m, 15 peripheral artery disease patients underwent four exercise sessions in a random order. The patients had a 45-min transcutaneous electrical nerve stimulation session with different experimental conditions: 80 Hz, 10 Hz, sham (presence of electrodes without stimulation), or control with no electrodes, immediately followed by five walking bouts on a treadmill until pain occurred. The patients were allowed to rest for 10 mins between each bout and had no feedback concerning the walking distance achieved.

Results: Total walking distance was significantly different between T10, T80, sham, and control ($P < 0.0003$). No difference was observed between T10 and T80, but T10 was different from sham and control. Sham, T10, and T80 were all different from control ($P < 0.001$). There was no difference between each condition for heart rate and blood pressure.

Conclusions: Transcutaneous electrical nerve stimulation immediately before walking can delay pain onset and increase walking distance in patients with class II peripheral artery disease, with transcutaneous electrical nerve stimulation of 10 Hz being the most effective.

Key Words: Peripheral Artery Disease, TENS, Rehabilitation, Exercise, Pain, Claudication

Exercise programs that include resistance and aerobic treadmill training are a core component of rehabilitation in peripheral artery disease (PAD) patients,¹ in addition to patient therapeutic education. Several randomized trials have shown that walking exercise programs significantly improve walking distance, physical activity participation, patient-perceived walking endurance, and speed in PAD patients with and without claudication.^{2,3} Claudication seems to diminish when patients walk intermittently beyond the onset of pain as long as they can safely tolerate the pain and continue this exercise program for a long period.⁴

Haas et al.⁵ suggested repeating bouts of exercise until the onset of pain (corresponding to the distance walked before claudication), interspersed with 10 mins of passive recovery. However, this approach is often limited by the early onset of pain during exercise, which limits the efficacy of the exercise training. It would thus be useful to find an intervention to delay pain to improve training efficacy and patient comfort. Moreover, this could also help patients to achieve sufficient total active energy expenditure to improve their cardiovascular risk profile, which often remains unchanged because of the low level of exercise as a result of pain.

The effect of electrical stimulation of the lower limbs in PAD was studied by Loubser et al.,⁶ who reported vasodilation in the affected leg. In this study, the authors used neuromuscular electrical stimulation (NMES) at a frequency of 2 Hz, which induced twitches of muscle contraction as well as sensory stimulation. With the use of a similar program, Anderson et al.⁷ showed a slight improvement in pain-free walking distance. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is another type of electrical program, which, unlike NMES, induces only sensory stimulation and is mainly used for its analgesic effect.⁸ In PAD patients, there are no data concerning the vasodilatory effect of TENS. However, this team recently reported that TENS successfully inhibited sympathetic output directed to the lower limb in patients with heart failure by stimulating sensory afferent fiber pathways.⁸ In PAD patients, it is well known that spinal cord electrical stimulation in the dorsal sensory area, where TENS acts, is able to induce vasodilation in the affected leg and thus increase pain-free walking distance and that this effect can be explained by sympathetic inhibition.⁹ However, data concerning the impact of TENS on pain-free walking distance remain conflicting.^{7,10}

Pain in PAD patients is caused by inadequate arterial flow to the lower limb, which induces afferent volleys in nociceptive nerve pathways. One can therefore suppose that TENS could be a treatment option because of its putative analgesic and vasodilatory effects. The authors thus conducted a randomized placebo control study to determine whether applying TENS before exercise in PAD patients could delay the onset of pain and thus lead to longer walking distances.

METHODS

Participants

Fifteen patients with PAD were recruited at the Clinique of Saint Orens (Toulouse, France). The protocol was reviewed and approved by the local Research Ethics Board, and patients provided written informed consent before inclusion.

Patients who had intermittent claudication secondary to PAD were included if they met the following criteria: a history of unilateral exertional leg pain, ambulation during a graded treadmill test limited by leg pain consistent with intermittent claudication (stage II of the Fontaine classification of PAD), and an ankle-brachial index (ABI) of 0.90 or lower at rest or 0.73 or lower after exercise. Patients were excluded if they presented the following conditions: (1) absence of PAD (ABI \geq 0.90 at rest and ABI \geq 0.73 after exercise); (2) inability to obtain an ABI measure because of noncompressible vessels; (3) asymptomatic PAD determined from the medical history and verified during the graded treadmill test; (4) use of cilostazol and pentoxifylline initiated within 3 mos before the investigation; (5) exercise tolerance limited by factors other than leg pain; (6) active cancer, renal disease, diabetes, or liver disease¹¹; and (7) the presence of a contraindication to the use of TENS, such as a pacemaker or skin lesion.

Experimental Design

The patients underwent a complete medical evaluation that included measurement of height, body mass index, body composition, and resting electrocardiogram. Subsequently, the velocity that led to pain onset at a walking distance of 300 m was assessed for all subjects. This assessment was followed by four randomly ordered 45-min periods of TENS with different settings followed by five treadmill walking sessions (Fig. 1). The four TENS training sessions were separated by at least 48 hrs and were conducted during a 2-wk period. The participants were asked to arrive at the clinic fully hydrated. All sessions (tests and exercise sessions)

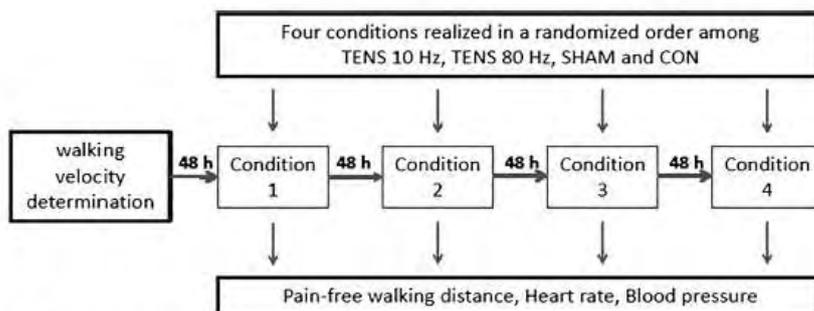


FIGURE 1 Experimental design.

were supervised by an exercise physiologist, a physiotherapist, and a cardiologist and were performed on the same treadmill (Technogym, Italy). To control energy expenditure, all subjects walked without holding the top bar. The subjects were required to stop when pain appeared, and the subjects and the therapists were blinded to the distance achieved. Blood pressure and heart rate were measured manually and automatically at the end of each test. No verbal encouragement was given throughout the test. The participants were instructed to take their usual medications on the mornings of the test and exercise sessions.

Before each walking session, the patients received either 45 mins of stimulation using TENS set at 10 Hz (T10) or 80 Hz (T80) or 45 mins without stimulation, with electrodes placed over the plantar flexors and the quadriceps but not connected to the stimulator (sham) or just rested with nothing attached to the leg (control [CON] group).

Exercise Testing

Walking Speed Assessment

To assess the walking speed and treadmill slope that allowed the patients to reach 300 m before the onset of leg pain, the authors proceeded as follows: The first test was conducted with a walking speed of 2.5 km/hr and 0% slope. If the patient reached 400 m easily, he/she was asked to stop the exercise and recover for 10 mins. Then, the walking speed was increased by 0.5 km/hr (i.e., 3 km/hr, then 3.5 km/hr) until the claudication appeared after a walking distance corresponding to 300 m. Whenever the patient reached a speed greater than 5 km/hr, the slope of the treadmill was increased if pain did not appear after 300 m. The distance of 300 m was chosen for three reasons. First, studies showed that walking distance had to be sufficiently long (>50 m) to elicit the majority of improvements in time to the onset of claudication.¹¹ Second, this

method has been used by the staff in the authors' rehabilitation clinic for two decades. Finally, the 300 m cutoff after 6 mins has been shown to be of interest in patients with chronic heart failure¹² and coronary artery disease.¹³ In this condition, it was assumed that this study's sample was homogeneous, which facilitated the interpretation of the results.

Walking Sessions

The walking session consisted of five walking bouts on the treadmill at the same speed and slope established during the evaluation phase. For each bout, the subjects were asked to stop when leg pain appeared and reached a level of 1 on a 0–4 pain scale (0, no pain; 1, onset of pain; 2, moderate pain; 3, intense pain; and 4, maximal pain), after which they rested until the claudication pain had completely resolved.¹⁴ The patients were asked to sit down for 10 mins between each bout. The total walking distance by session was calculated as the sum of the distances traveled in the five bouts.

TENS Procedure

The two sessions that included active TENS were set to cause sensory (afferent) stimulation. Accordingly, current intensity was increased until the patient reported feeling the stimulation but muscle contraction was not visible to the therapist. The electrodes (size equal to 90 × 50 mm) were placed over the triceps surae (first channel) and the quadriceps femoris (second channel) of the affected leg. The current, delivered by a dual-channel electrostimulator (Cefar Primo Pro; CefarComplex, Sweden), was nonpolarized (compensated at 100%), with symmetric and biphasic pulses, with a frequency of 80 Hz (T80) or 10 Hz (T10) and a pulse duration of 200 μsecs. The total duration of the stimulation was 45 mins. The characteristics of the sham session were the same as those for T80, except that the stimulation was applied for only 1 min and

was then automatically stopped without informing the patient.

Sample Size

The primary endpoint of this study was the effect on walking distance before claudication. On the basis of previous studies of PAD patients,^{7,10} it was hypothesized that one session of TENS before the exercise would lead to an increase in the walking distance before claudication of 40% compared with CON. As mentioned above, a mean walking distance before claudication of 300 m was considered. Moreover, an SD equal to 100 m was chosen in accordance with the study of Anderson et al.⁷ (2004), in which the standard deviation was equivalent to one-third of the walking distance after long-term muscle stimulation. The repeated-measures analysis of variance approach was used as the method of comparison in a crossover-type study (with a correlation coefficient equal to 0.5, an α coefficient equal to 5%, a power equal to 90%, and a bilateral hypothesis). Hence, according to the sample size calculation, the study required 15 subjects. This analysis was done using SPSS 16 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Statistical Analysis

The results are expressed as mean (standard deviation) for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables. A repeated-measures analysis of variance was performed to test the null hypothesis that there was no difference between sessions. The normality assumption was validated previously by the Shapiro-Wilk test on the residuals between pairs. The Mauchly sphericity test was used to analyze the variance of the pairwise differences among different sessions. A correction using the Huynh-Feldt and Geisser-Greenhouse procedures was applied to analyze analysis of variance when $P < 0.05$. Post hoc comparisons were done with Tukey multiple comparison tests. A P value of 0.05 was considered statistically significant. Correlations between the variation in the distance walked before claudication after T10 and the initial distance walked before claudication were sought using Pearson coefficient. This analysis was done using SPSS 16 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTS

All participants completed the protocol with no adverse events during the 24-hr postexercise period. The characteristics of the patients are presented in Table 1. The reproducibility of claudication distance

TABLE 1 Patients' characteristics and medication use

Characteristics	N = 15
Age, yrs	58.2 (9)
Sex (male/female)	13 (86.6%)/2 (13.4%)
Body mass index, kg/m ²	25.3 (2.5)
Waist circumference, cm	97 (15.4)
Hypertension	9 (60%)
Tobacco use	4 (26.6%)
Diabetes	0 (0%)
Pathology	
PAD stage II	15 (100%)
Polyvascular	14 (93.3%)
Femoropopliteal bypass	1 (6.6%)
Femoral angioplasty	6 (40%)
ABI affected leg	0.82 (0.09)
Drugs	
Antalgic	3 (20%)
Statin	13 (86.6%)
Exercise tolerance on bicycle	
Peak power output, W	107.1 (24.6)
Heart rate maximum, beats per minute	100.8 (14.5)

Results are reported as mean (standard deviation) or row value (percentage of the sample).

for the five walking tests in each condition was excellent (intraclass correlation coefficient $2,1 = 0.93$ for T10, 0.94 for T80, 0.97 for sham, 0.85 for CON). The mean (SD) velocity was 3.5 (1.4) km/hr, and the slope was equal to 0% in 12 patients and 2%, 4%, and 8% in 3 others. The sum of the walking distances (i.e., the distance traveled when the five walking bouts were added together) according to each condition is presented in Figures 2 and 3. There were three outliers in T10 and one outlier in T80, but the characteristics of these three patients were no different from those of others in terms of age, sex, ABI, drugs, or severity of disease. Total walking distance was significantly different between T10, T80, sham, and CON ($P < 0.0003$): 2944 (1323), 2628 (1290), 2299 (1101), and 1390 (335) m, respectively. No difference was observed between T10 and T80, but T10 was different from sham and CON. Sham, T10, and T80 were all different from CON ($P < 0.001$). No difference was observed in heart rate and blood pressure between each condition. No association was found between the severity of the disease, assessed by initial claudication distance, and the change in the claudication distance induced by electrical stimulation set at 10 Hz ($r = -0.04$, $P > 0.05$).

DISCUSSION

To the best of the authors' knowledge, this is the first study to compare the effects of pre-exercise TENS on walking distance in PAD patients with a

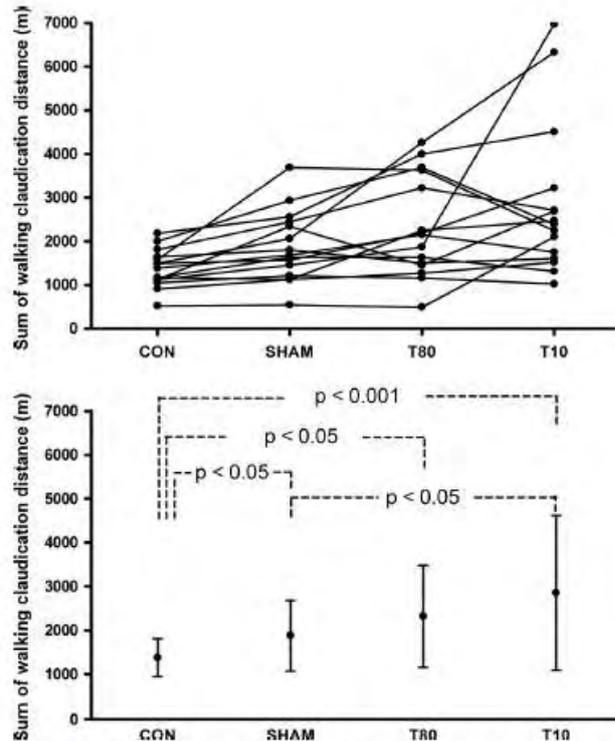


FIGURE 2 Sum of the walking distances in the four conditions (expressed in meters) presented as individual responses (top) and mean/standard deviation (bottom). The P values presented are post hoc comparisons based on Tukey multiple comparison tests.

sham” control methodology. This work highlights the findings that sensory stimulation does not adversely affect patients with stage II PAD and, in fact, probably increases walking distance and prolongs the exercise session.

Improvement in Walking Distance

The results of this study clearly showed a strong effect of T10 on the walking distance because there was an improvement of 107% and 52% when compared with CON and sham, respectively. The magnitude of this effect is of interest, when compared with other treatments used in PAD. Indeed, it has been shown that drug therapy (policosanol, ticlopidine, cilostazol, pentoxifylline, beraprost, naftidrofuryl, captopril) could increase the pain-free walking distance by between 12% and 60%.^{15,16} After revascularization, there are reports of improvements of up to 89% depending on the site of revascularization.¹⁷ Finally, walking exercise provided during 8 wks is the most effective treatment of vascular claudication because it increases the walking distance by a mean of 150%.¹⁸

The results of this study confirm that a single session of TENS is able to enhance the walking

claudication distance, as reported by Debrenci et al.,¹⁰ in patients with more severe PAD (Leriche Class III and IV). However, their study did not include “sham” or CON groups and included patients with diabetes mellitus. Anderson et al.⁷ found no improvement in the walking claudication distance with TENS but found an improvement using NMES. However, their TENS protocol was completely different from that of this study: frequency at 90 Hz, phase duration at 50 μ secs, treatment time of 20 mins, electrodes placed over the plantar flexors only while both plantar flexors and quadriceps were stimulated. Hence, it is possible that this study’s TENS program could be more effective than the TENS program reported by Anderson et al.

The improvement observed in the majority of the patients (13/15) adds relevance to the results of this study. Furthermore, the subjects completed the walk test five times for each type of stimulation, and the results showed consistency of the distance recorded in each condition as confirmed by the high value of the intraclass correlation coefficient. The fact that no association was found between the initial level of walking claudication distance and the magnitude of improvement of this distance after T10 suggests that most patients with class II PAD

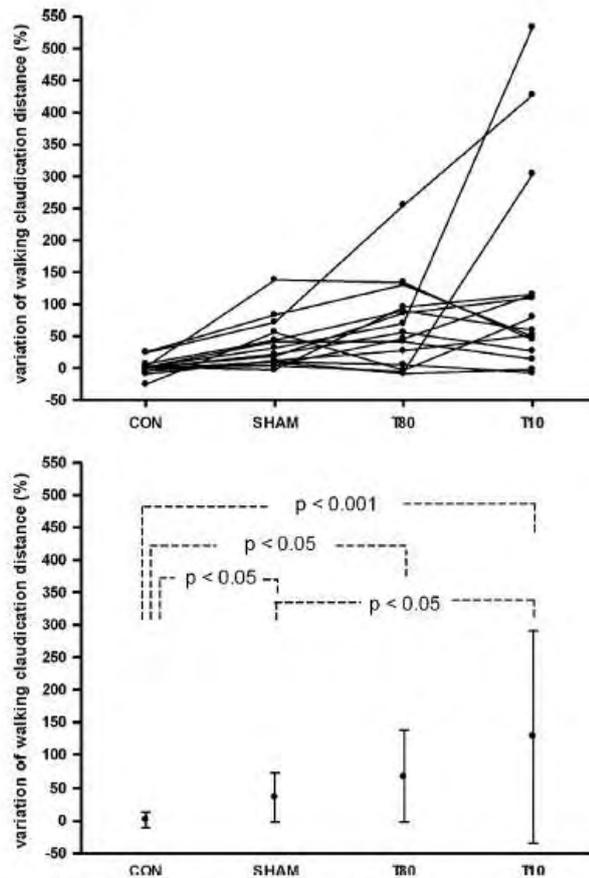


FIGURE 3 Sum of the walking distances after the four conditions (expressed as a percentage of variation) presented as individual responses (top) and mean/standard deviation (bottom). The P values presented are post hoc comparisons based on Tukey multiple comparison tests.

can benefit from the TENS program regardless of the initial claudication distance.

Exercise based on a structured program using walking is generally recommended in PAD, particularly for grade IIB.² It usually leads to an increase in walking distance, but in some cases, the results are incomplete and the time necessary to improve physical capacity is very long. Moreover, after discharge, patients often find it difficult to maintain the walking exercises initiated in cardiac rehabilitation centers because of a lack of motivation or the impossibility to exercise, especially because of pain. As a consequence, walking distance progressively falls within a few months. TENS in the lower limbs in addition to exercise could therefore be a novel combination to improve walking capacity.

Placebo Effect

The authors chose to test sham and CON conditions to assess the placebo effect, which is known to occur in drug treatments and is poorly documented

in TENS. Even though there was a weak but significant difference between the sham and CON conditions, it would be more relevant to compare T10 and T80 with the sham condition because the results are not strictly stackable. Although both T10 and T80 improved walking distance, this improvement was significantly different from the sham condition only for T10. This underlines the fact that the effect of TENS is partially linked to a placebo effect.

This placebo effect is commonly reported whatever the therapy considered and has been well evaluated in the use of drugs.¹⁹ However, in non-pharmacologic treatments, this effect is often impossible to identify because the placebo intervention is difficult to design. In this study, the methodology using sham allowed the authors to measure, for the first time in PAD, the potential placebo effect of TENS on claudication.

In studies testing TENS for pain in other diseases, the placebo effect is known. Vance et al.²⁰ recently showed that this is a main effect and

explained the analgesia in knee osteoarthritis during walking. However, in this study, no CON group without electrodes was used. The question of a potential effect of the electrode without stimulation is a matter of debate. Indeed, K-taping in traumatic muscle injuries, which consists of sticking a piece of tape to the skin, is often used to reduce pain in sports medicine. The supposed mechanism is linked to sensory stimulation according to gate control theory.²¹ In this study, however, the electrodes were removed before the walking test, thus limiting this potential effect.

How to Explain the Effect of TENS?

Neuromodulation by TENS is classically used in several diseases such as bladder hyperactivity, in which autonomic reflexes are altered,²² or pain.²¹ There have been few studies on the effects of TENS on vascular claudication, but the potential mechanisms that could explain the marked improvement could be (1) an improvement in oxygen supply by collateral circulation and vasodilation and (2) a reduction in pain, which would seem to involve different pathways.

Nonvascular Pathways

The effect of TENS in the control of pain has already been described,²³ but the different mechanisms to explain its action are not fully understood. Pathophysiologic descriptions based on experimental animal studies showed that TENS acts as a neuromodulator on the central nervous system both at spinal and supraspinal levels. Nevertheless, the mechanisms of action mediated by neurotransmitters differ depending on whether the electrical frequency of TENS is high (>50 Hz) or low (≤ 10 Hz).²⁴

The pain in PAD is linked to relative ischemia during exercise, which induces stimulation of nociceptive fibers via muscle chemoreceptors. Hence, nonvascular mechanisms could explain the increase in walking distance via a direct analgesic effect.

Vascular Pathways

Loubser et al.⁶ showed that electrostimulation improved vascular flow in the affected leg in PAD patients. Their stimulation protocol was substantially different from the protocol of this study and included 20 mins of sensory and motor stimulation at 2 Hz resulting in twitch contraction of the plantar flexors. These results are in line with those published by Abraham et al.,²⁵ who showed that NMES could induce an increase in blood flow in the stimulated leg.

However, vasodilation may not require muscle contraction and may be achieved by sensory stimulation alone as reported by Debreteni and colleagues.¹⁰ Animal studies also demonstrated vasodilation in the area stimulated by TENS.^{26,27} This effect is probably linked to a decrease in sympathetic medullar output induced by TENS because stimulation of the medulla by a continuous electrical current in PAD leads to vasodilation in the leg.⁹ This team recently observed that TENS reduced muscle sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients.⁸

It is possible that the TENS protocol used in this study delayed the pain associated with walking via both analgesic and vasodilation mechanisms, even though, in the study of Abraham et al.,²⁵ the vasodilatory effect was observed only during NMES and did not continue after the electrical stimulation was stopped.

Limits

The main limit was the lack of outcome measures to better understand the analgesic mechanisms activated by the application of TENS before exercise. For example, the authors were not able to measure peripheral blood flow, perfusion, or oxygen saturation in the lower limb; the authors can therefore only make hypotheses based on previous studies on the same subject. This study was a pilot study carried out in a small sample of patients. The improvement in walking claudication distance achieved using only one session of TENS is promising but must be confirmed with interventions based on long-term repetitive electrical stimulation in a wide range of patients to confirm the efficacy and the safety of long-term stimulation in this population of patients. Indeed, whatever the mechanism of action of TENS, it is important to assess the inflammatory and potentially ischemic response to exercise to make sure that the improvement in walking capacity, and thus the intensity of exercise training, not only is safe but leads to an improvement in collateral circulation, thus reversing or at least halting the progression of the disease. Finally, this study's methodology of walking distance assessment using the 300-m test has never been validated in the scientific literature even though this test is classically used in rehabilitation centers.

CONCLUSIONS

A single session of TENS immediately before walking can delay pain onset and increase walking

distance in patients with class II PAD. TENS at 10 Hz seems to be more effective than TENS at 80 Hz, and the magnitude of improvement compared with CON was 107% in one session. These findings are very encouraging because simple sensory stimulation prolongs the exercise session, which is of great interest in this population.

Several questions need to be explored by future research protocols. It would be useful to confirm these results by randomized controlled trial using repetitive TENS stimulation applied to patients classified as II–IV PAD and observe the putative vascular effect of TENS combined with exercise training in peripheral vascular disease.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Philippe Bastable for translating the article into English.

REFERENCES

- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al: Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425–43
- Gardner AW, Afaq A: Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:349–57
- Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA: Exercise training for management of peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Sports Med* 2015;45:231–44
- Gardner AW, Poehlman ET: Optimal exercise program length for patients with claudication. *J Vasc Surg* 2012;55:1346–54
- Haas TL, Lloyd PG, Yang HT, et al: Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol* 2012;2: 2933–3017
- Loubser PG, Cardus D, Pickard LR, et al: Effects of unilateral, low-frequency, neuromuscular stimulation on superficial circulation in lower extremities of patients with peripheral vascular disease. *Med Instrum* 1988;22:82–7
- Anderson SI, Whatling P, Hudlicka O, et al: Chronic transcutaneous electrical stimulation of calf muscles improves functional capacity without inducing systemic inflammation in claudicants. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:201–9
- Labrunee M, Despas F, Marque P, et al: Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study). *PLoS One* 2013;8:e79438
- Wu M, Linderoth B, Foreman RD: Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: A review of experimental studies. *Auton Neurosci* 2008;138:9–23
- Debrececi L, Gyulai M, Debrececi A, et al: Results of transcutaneous electrical stimulation (TES) in cure of lower extremity arterial disease. *Angiology* 1995;46:613–8
- Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE: Optimal exercise program length for patients with claudication. *J Vasc Surg* 2012;55:1346–54
- Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al: The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123:387–98
- Beatty AL, Fukuoka Y, Whooley MA: Using mobile technology for cardiac rehabilitation: A review and framework for development and evaluation. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000568
- Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, et al: Improved functional outcomes following exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55: M570–7
- Ahimastos AA, Pappas EP, Buttner PG, et al: A meta-analysis of the outcome of endovascular and noninvasive therapies in the treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2011;54:1511–21
- Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al: Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: A randomized controlled trial. *JAMA* 309:453–60
- Perkins JM, Collin J, Creasy TS, et al: Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective, randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11: 409–13
- Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4: CD000990
- Wickramasekera I: A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model. *Biofeedback Self Regul* 1980;5:5–18
- Vance CG, Rakel BA, Blodgett NP, et al: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Phys Ther* 2012;92:898–910
- Kumar K, Rizvi S: Historical and present state of neuromodulation in chronic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:387
- Yamanishi T, Kamai T, Yoshida K: Neuromodulation for the treatment of urinary incontinence. *Int J Urol* 2008;15:665–72
- Robinson AJ: Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain in musculoskeletal disorders. *J Orthop Sports Phys Ther* 1996;24: 208–26

24. Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S, et al: What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature. *Phys Ther* 2013;93:1397–402
25. Abraham P, Mateus V, Bieuzen F, et al: Calf muscle stimulation with the Veinoplus device results in a significant increase in lower limb inflow without generating limb ischemia or pain in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2013;57:714–9
26. Brown MD, Kelsall CJ, Milkiewicz M, et al: A new model of peripheral arterial disease: Sustained impairment of nutritive microcirculation and its recovery by chronic electrical stimulation. *Microcirculation* 2005;12:373–81
27. Kelsall CJ, Brown MD, Kent J, et al: Arteriolar endothelial dysfunction is restored in ischaemic muscles by chronic electrical stimulation. *J Vasc Res* 2004;41:241–51

Commentaires spécifiques sur la publication N°3 :

Cette étude confirme l'intérêt potentiel du TENS dans l'AOMI. Cette pathologie est un modèle de dérèglement du SNA cardiovasculaire. En effet, il a été montré que dans l'AOMI l'ergoréflexe, qui met en jeu les métaborécepteurs et les mécanorécepteurs musculaire au cours de l'exercice sollicitant le membre lésé, est hyperactivé par rapport aux sujets sains [271]. Ceci induit une réponse sympathique plus importante et donc souvent une fréquence cardiaque et une pression artérielle d'exercice plus importante [271, 272]. Ceci entraîne probablement une plus grande vasoconstriction artérielle du membre lésé ce qui limite la perfusion musculaire et donc la capacité de marche. Cette augmentation de sensibilité de l'ergoréflexe implique plusieurs voies de signalisation au niveau musculaire comme celle des bradykinines, de la prostaglandine E2, du Thromboxane qui sont hyperactivées lors de l'exercice musculaire du membre ischémié [273]. Il a par ailleurs été montré que la stimulation des récepteurs opioïdes pouvait atténuer l'activation de l'ergoréflexe et donc la réponse sympathique [274]. Cette voie opioïde est également le lieu d'action du courant TENS ce qui indirectement valide notre hypothèse de neuromodulation vasculaire induite par cette technique dans l'AOMI.

Nos résultats sont encourageants mais demandent à être confirmés en testant la stimulation TENS 10 Hz répétée associée à un programme d'exercice physique. Il sera également nécessaire d'évaluer le SNA cardiovasculaire ce que nous n'avons pu faire sur cette étude ainsi que le niveau de perfusion musculaire au cours du temps afin de mieux comprendre l'effet physiopathologique.

SYNTHESE

Le dysfonctionnement du SNA est un élément central dans l'insuffisance cardiaque tant du point de vue pronostique, fonctionnel et physiopathologique. Sur le plan pronostique, il est clairement démontré que l'hyperactivité sympathique comme l'altération du tonus vagal sont associés à une augmentation de la mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque. Ceci passe par une augmentation de la probabilité d'une arythmie grave mais également d'une altération progressive des autres organes à l'origine d'une véritable maladie systémique. L'altération du SNA cardiovasculaire conduit également à une défaillance musculaire et métabolique conduisant à un état de cachexie où l'impact des médiateurs de l'inflammation est majeur.

L'exercice physique s'associe à la stratégie médicamenteuse et permet d'obtenir une action complémentaire dont l'efficacité sur la mortalité et l'aptitude physique passent par une modulation du SNA avec une diminution de l'activité sympathique et une amélioration du tonus vagal.

L'objectif de notre travail était de préciser les effets sur le SNA cardiovasculaire de technique rééducatives utilisées de manière habituelle en rééducation cardiovasculaire. Les résultats de nos travaux permettent pour la première fois de montrer que :

- La modulation du SNA est possible par l'Electrothérapie à visée musculaire via une action de stimulation des afférences sensibles de gros calibre à l'image de ce qui se produit sur la modulation de la douleur par ces techniques.
- L'exercice aérobie intermittent à haute intensité est plus efficace que l'exercice aérobie pour moduler le SNA en ce sens qu'il produit une plus grande réactivation du parasympathique durant les 24h qui suivent un exercice aigu.
- Dans d'autres maladies cardiovasculaires qui partagent des anomalies du SNA comme l'AOMI (hyperactivité de l'ergoréflexe), la modulation par des techniques non pharmacologique comme l'électrostimulation du membre atteint est potentiellement pertinente au vu de l'amélioration des capacités de marche induite par une séance de stimulation.

Ces résultats confirment tout l'intérêt de la prise en charge rééducative dans l'insuffisance cardiaque systolique et encouragent le développement des techniques récemment proposées dans ce domaine comme l'électrostimulation musculaire des membres inférieurs ou encore l'exercice intermittent à haute intensité. Dans l'AOMI, l'utilisation du TENS est par contre tout à fait innovante et l'effet constaté sur le périmètre de marche des patients appelle à un développement potentiel dans les prochaines années tant son utilisation est simple, peu coûteuse et sans risque d'effets indésirables.

PERSPECTIVES

Ces travaux montrant la potentielle modulation du SNA par des techniques non pharmacologiques appelle à des travaux en cours de réalisation dans notre équipe INSERM en collaboration avec plusieurs structures privées ou publiques.

Elaboration d'études cliniques d'efficacité faisant suite aux études pilotes publiées

Sur nos trois études publiées, nous avons testé les effets aigus d'une seule séance de traitement (électrostimulation ou exercice physique) ce qui nous a permis de valider le concept. Nous devons par la suite tester les effets de séances répétées pour asseoir ces données d'efficacité. Ainsi, l'électromyostimulation des membres inférieurs administrée de manière chronique fait l'objet d'une étude menée depuis 2009 chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique au sortir d'une décompensation cardiaque. Cette étude (NCT 01548508) est en cours d'inclusion (actuellement 45 inclusions terminées) et a comme objectif de montrer l'efficacité de cette technique administrée de manière répétée, comme cela se fait habituellement en réadaptation cardiaque, sur l'inhibition de l'activité sympathique mais également sur l'amélioration du pic de VO₂, du test de marche sur 6 minutes ou encore des paramètres de qualité de vie.

Concernant l'exercice intermittent, nous allons démarrer une étude (HRVIT 2) visant à évaluer 3 semaines d'exercice intermittent à haute intensité dans l'insuffisance cardiaque chronique systolique par rapport à 3 semaines d'exercice continu. Un troisième bras combinera exercice continu et intermittent afin de représenter ce qui se fait le plus couramment dans nos pratiques cliniques quotidiennes. Les variables mesurées seront : la variabilité sinusale, le pic de VO₂, la fonction endothéliale, le BNP, la fonction systolique cardiaque à l'échographie.

Enfin, le TENS à 10Hz dans l'AOMI va faire l'objet d'une étude multicentrique française (TENS AOMI) pilotée par le CHU de Toulouse et soutenue par un PHRC interrégional obtenu fin 2014. 100 patients vont être recrutés et seront randomisés contre placebo sur 15 séances de rééducation ambulatoire afin de mesurer l'efficacité de cette technique concernant l'amélioration du périmètre de marche maximal, le périmètre de claudication ou encore le pic de VO₂, la fonction endothéliale ou la variabilité sinusale.

Développement du modèle animal d'insuffisance cardiaque systolique

L'analyse des effets de l'exercice physique sur le SNA cardiovasculaire intègre des voies réflexes multiples et les mécanismes d'adaptation de l'architecture cardiaque sont difficiles à bien comprendre chez l'homme. Ainsi, il nous a paru nécessaire de développer l'analyse des effets de l'exercice physique sur un modèle animal (souris C57black6) de d'insuffisance cardiaque systolique par ligature de la coronaire gauche. 3 questions vont être abordées dans les prochaines années. La question du timing idéal de l'exercice physique après ischémie myocardique va impliquer la comparaison d'un groupe d'exercice précoce après ligature (15 jours) par rapport à un groupe tardif (1 mois). La question de la typologie de l'entraînement (continu Vs intermittent) ainsi que celle sur l'interaction entre les médicaments de l'insuffisance cardiaque et l'exercice seront également abordée dans ces manipulations expérimentales. Nous avons déjà confirmé la faisabilité de l'exercice à haute intensité précoce sur notre modèle animal avec une bonne tolérance et une amélioration sensible de la fonction systolique et du pic de VO₂. Plusieurs autres critères d'évaluation vont être testés comme la variabilité sinusale, la RSNA (renal sympathetic nerve activity), le BNP, les marqueurs inflammatoires mais également l'architecture cardiaque (organisation des cardiomyocytes, protéines d'adhésion cellulaires...).

Développement de l'utilisation des tests du SNA pour personnaliser la réadaptation cardiaque

L'ensemble de nos travaux permet progressivement de tester l'effet sur le SNA cardiovasculaire des techniques rééducatives utilisées en réadaptation cardiaque. Ainsi, nous souhaitons mieux quantifier les effets végétatifs attendus de ces techniques selon les profils de patients testés (âge, sexe, type de maladie cardiovasculaire, traitement...). L'analyse du SNA, qui n'est que rarement utilisée en pratique clinique rééducative courante, constituerait un nouveau paradigme pour analyser l'efficacité individuelle des prises en charge qui jusqu'à présent ne sont jugée que sur d'autres critères comme l'aptitude physique, la qualité de vie, les facteurs de risque cardiovasculaires ou l'évaluation éducative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kishi, T., *Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction*. J Cardiol, 2012. **59**(2): p. 117-22.
2. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(8): p. 803-69.
3. Delahaye, F. and G. de Gevigney, *[Epidemiology of heart insufficiency]*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2001. **50**(1): p. 6-11.
4. Jouven, X. and M. Desnos, *[Epidemiology of heart failure]*. Rev Prat, 2002. **52**(15): p. 1641-3.
5. Burns, R.B., et al., *Outcomes for older men and women with congestive heart failure*. J Am Geriatr Soc, 1997. **45**(3): p. 276-80.
6. Kannel, W.B., *Incidence and epidemiology of heart failure*. Heart Fail Rev, 2000. **5**(2): p. 167-73.
7. Fagnani, F., et al., *[Management, cost and mortality of a cohort of patients with advanced heart failure (the EPICAL study)]*. Therapie, 2001. **56**(1): p. 5-10.
8. Goodlin, S.J., *Palliative care in congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(5): p. 386-96.
9. Organisation, W.H., *Internationnal Classification of functioning, disability and health*. 2001, Geneva: WHO. 228.
10. Labrunee, M., et al., *Therapeutic education in cardiovascular diseases: state of the art and perspectives*. Ann Phys Rehabil Med, 2012. **55**(5): p. 322-41.
11. Thornton, J.M., et al., *Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans*. J Physiol, 2001. **533**(Pt 3): p. 823-36.
12. Longhurst, J., *Neural regulation of the cardiovascular system in Fundamental Neuroscience*. 2008, Larry Square. p. 829-854.

13. Dampney, R.A., *Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system*. *Physiol Rev*, 1994. **74**(2): p. 323-64.
14. Yamazaki, F., et al., *Baroreflex control of the heart rate during central hypovolemic stress in young and elderly men*. *J Uoeh*, 2004. **26**(2): p. 179-92.
15. van de Borne, P., R. Oren, and V.K. Somers, *Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure*. *Circulation*, 1998. **98**(2): p. 126-31.
16. Somers, V.K., A.L. Mark, and F.M. Abboud, *Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans*. *J Clin Invest*, 1991. **87**(6): p. 1953-7.
17. Despas, F., *Chemoreflexes : de la physiologie à leur application pratique*. *mt cardio*, 2006. **2**(3): p. 1-7.
18. Rotto, D.M. and M.P. Kaufman, *Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents*. *J Appl Physiol*, 1988. **64**(6): p. 2306-13.
19. Negrao, C.E. and H.R. Middlekauff, *Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2008. **13**(1): p. 51-60.
20. Leenen, F.H., *Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure*. *Circ Res*, 2007. **101**(3): p. 221-3.
21. Zucker, I.H. and W. Wang, *Modulation of baroreflex and baroreceptor function in experimental heart failure*. *Basic Res Cardiol*, 1991. **86 Suppl 3**: p. 133-48.
22. Wang, W., et al., *Baroreceptor reflex in heart failure*. *Sheng Li Xue Bao*, 2004. **56**(3): p. 269-81.
23. Miura, M. and D.J. Reis, *The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors*. *J Physiol*, 1972. **223**(2): p. 525-48.
24. Despas, F., et al., *Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure*. *J Hypertens*, 2012. **30**(4): p. 753-60.
25. Wang, W., J.S. Chen, and I.H. Zucker, *Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure*. *Circulation*, 1990. **81**(6): p. 1959-66.

26. Homcy, C.J., S.F. Vatner, and D.E. Vatner, *Beta-adrenergic receptor regulation in the heart in pathophysiologic states: abnormal adrenergic responsiveness in cardiac disease*. *Annu Rev Physiol*, 1991. **53**: p. 137-59.
27. Goldsmith, S.R., G.J. Hasking, and E. Miller, *Angiotensin II and sympathetic activity in patients with congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **21**(5): p. 1107-13.
28. Zimmerman, M.C., et al., *Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system*. *Circ Res*, 2002. **91**(11): p. 1038-45.
29. Ponikowski, P., et al., *Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure*. *Circulation*, 1997. **96**(8): p. 2586-94.
30. Gao, L., et al., *Augmented input from cardiac sympathetic afferents inhibits baroreflex in rats with heart failure*. *Hypertension*, 2005. **45**(6): p. 1173-81.
31. Wang, W. and R. Ma, *Cardiac sympathetic afferent reflexes in heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2000. **5**(1): p. 57-71.
32. Malliani, A. and N. Montano, *Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions*. *Hypertension*, 2002. **39**(1): p. 63-8.
33. Kara, T., K. Narkiewicz, and V.K. Somers, *Chemoreflexes--physiology and clinical implications*. *Acta Physiol Scand*, 2003. **177**(3): p. 377-84.
34. Ponikowski, P., et al., *Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure*. *Circulation*, 2001. **104**(5): p. 544-9.
35. Ponikowski, P., et al., *Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis*. *Circulation*, 2001. **103**(7): p. 967-72.
36. van de Borne, P., et al., *Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure*. *Circulation*, 1996. **94**(6): p. 1325-8.

37. Despas, F., et al., *Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation*. J Hypertens, 2009. **27**(9): p. 1849-54.
38. Middlekauff, H.R., et al., *Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **287**(5): p. H1937-43.
39. Piepoli, M.F., et al., *Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes*. Int J Cardiol, 2008. **130**(1): p. 3-10.
40. Middlekauff, H.R. and L.I. Sinoway, *Increased mechanoreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure*. J Appl Physiol, 2007. **102**(1): p. 492-4; discussion 496.
41. Kinugawa, T. and M.E. Dibner-Dunlap, *Altered vagal and sympathetic control of heart rate in left ventricular dysfunction and heart failure*. Am J Physiol, 1995. **268**(2 Pt 2): p. R310-16.
42. Schwartz, P.J. and G.M. De Ferrari, *Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure*. Heart Fail Rev, 2011. **16**(2): p. 101-7.
43. Bibeovski, S. and M.E. Dunlap, *Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure*. Heart Fail Rev, 2011. **16**(2): p. 129-35.
44. Dunlap, M.E., et al., *Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **285**(4): p. H1632-40.
45. Vatner, D.E., et al., *Physiological and biochemical evidence for coordinate increases in muscarinic receptors and Gi during pacing-induced heart failure*. Circulation, 1996. **94**(1): p. 102-7.
46. Kleiger, R.E., et al., *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1987. **59**(4): p. 256-62.
47. Eckberg, D.L., M. Drabinsky, and E. Braunwald, *Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease*. N Engl J Med, 1971. **285**(16): p. 877-83.

48. Braunstein, J.B., et al., *Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1226-33.
49. Franchitto, N., et al., *Cardiorenal anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity*. Int J Cardiol, 2012.
50. Sin, D.D., et al., *Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(4): p. 1101-6.
51. Wang, H., et al., *Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(15): p. 1625-31.
52. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*. Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
53. Escourrou, P., D. Pellerin, and H. Nedelcoux, [*Heart failure and sleep respiratory disorders. Prevalence, physiopathology and treatment*]. Rev Mal Respir, 2000. **17 Suppl 3**: p. S31-40.
54. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
55. Arzt, M., et al., *Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP)*. Circulation, 2007. **115**(25): p. 3173-80.
56. Jehn, M., et al., *Daily walking performance as an independent predictor of advanced heart failure: Prediction of exercise capacity in chronic heart failure*. Am Heart J, 2009. **157**(2): p. 292-8.
57. Alvarez, G.E., et al., *Sympathetic neural regulation in endurance-trained humans: fitness vs. fatness*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(2): p. 498-502.
58. Notarius, C.F., et al., *Effect of fitness on reflex sympathetic neurovascular transduction in middle-age men*. Med Sci Sports Exerc, 2012. **44**(2): p. 232-7.

59. Scherrer, U., et al., *Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects*. Circulation, 1994. **89**(6): p. 2634-40.
60. Alvarez, G.E., et al., *Sympathetic neural activation in visceral obesity*. Circulation, 2002. **106**(20): p. 2533-6.
61. Grassi, G., et al., *Sympathetic activation in obese normotensive subjects*. Hypertension, 1995. **25**(4 Pt 1): p. 560-3.
62. Lambert, E.A., et al., *Sympathetic activity and markers of cardiovascular risk in nondiabetic severely obese patients: the effect of the initial 10% weight loss*. Am J Hypertens, 2014. **27**(10): p. 1308-15.
63. Grassi, G., *Role of the sympathetic nervous system in human hypertension*. J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 1979-87.
64. Parati, G. and M. Esler, *The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure*. Eur Heart J, 2012. **33**(9): p. 1058-66.
65. Huggett, R.J., et al., *Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension*. Circulation, 2003. **108**(25): p. 3097-101.
66. Masuo, K., et al., *Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance*. Curr Diabetes Rev, 2010. **6**(2): p. 58-67.
67. Le Heuzey, J.Y., *Etude de la variabilité sinusale*, in *Sémiologie des maladies cardio-vasculaires*, Masson, Editor. 1998. p. 179-183.
68. Task Force, *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-65.
69. Goldberger, J.J., et al., *Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect*. Circulation, 2001. **103**(15): p. 1977-83.

70. Pinna, G.D., et al., *Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **290**(1): p. H424-33.
71. Strano, S., et al., *Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes*. Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(2): p. 215-9.
72. Malpas, S.C., *Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(1): p. H6-20.
73. Martelli, D., et al., *The Low Frequency Power of Heart Rate Variability Is Neither a Measure of Cardiac Sympathetic Tone nor of Baroreflex Sensitivity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014.
74. Toepfer, M., et al., *Heart rate variability and autonomic balance in patients with different stages of severe congestive heart failure*. Clin Sci (Lond), 1996. **91 Suppl**: p. 117.
75. Galinier, M., et al., *Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure*. Eur Heart J, 2000. **21**(6): p. 475-82.
76. Montano, N., et al., *Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1826-31.
77. Parati, G., M. Di Rienzo, and G. Mancia, *How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life*. J Hypertens, 2000. **18**(1): p. 7-19.
78. Pagani, M., et al., *Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension*. Hypertension, 1988. **12**(6): p. 600-10.
79. Vallbo, A.B. and K.E. Hagbarth, *Impulses recorded with micro-electrodes in human muscle nerves during stimulation of mechanoreceptors and voluntary contractions*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1967. **23**(4): p. 392.
80. Eckberg, D.L., C. Nerhed, and B.G. Wallin, *Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man*. J Physiol, 1985. **365**: p. 181-96.
81. Delius, W., et al., *Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves*. Acta physiologica Scandinavica, 1972. **84**(2): p. 177-186.

82. Houssiere, A., et al., *Chemoreflex and metaboreflex responses to static hypoxic exercise in aging humans*. Med Sci Sports Exerc, 2006. **38**(2): p. 305-12.
83. Houssiere, A., et al., *Chemoreflex and metaboreflex control during static hypoxic exercise*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(4): p. H1724-9.
84. Iwase, S., et al., *Age-related changes of sympathetic outflow to muscles in humans*. J Gerontol, 1991. **46**(1): p. M1-5.
85. Matsukawa, T., Y. Sugiyama, and T. Mano, *Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans*. J Auton Nerv Syst, 1996. **60**(3): p. 209-12.
86. Barretto, A.C., et al., *Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients*. Int J Cardiol, 2009. **135**(3): p. 302-7.
87. Delius, W., et al., *General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves*. Acta Physiol Scand, 1972. **84**(1): p. 65-81.
88. Delius, W., et al., *Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves*. Acta Physiol Scand, 1972. **84**(1): p. 82-94.
89. Vallbo, A.B., et al., *Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves*. Physiol Rev, 1979. **59**(4): p. 919-57.
90. Wallin, B.G., M.M. Kunimoto, and J. Sellgren, *Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest*. Hypertension, 1993. **22**(3): p. 282-4.
91. Stringer, W.W., J.E. Hansen, and K. Wasserman, *Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise*. J Appl Physiol (1985), 1997. **82**(3): p. 908-12.
92. Nakano, T., et al., *Pulsatile flow enhances endothelium-derived nitric oxide release in the peripheral vasculature*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **278**(4): p. H1098-104.
93. Nobrega, A.C., et al., *Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 478965.
94. Strange, S., et al., *Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man*. J Physiol, 1993. **470**: p. 693-704.

95. Eldridge, F.L., et al., *Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise*. *Respir Physiol*, 1985. **59**(3): p. 313-37.
96. Williamson, J.W., et al., *Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans*. *J Physiol*, 1997. **503 (Pt 2)**: p. 277-83.
97. Williamson, J.W., et al., *Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation*. *J Appl Physiol* (1985), 2001. **90**(4): p. 1392-9.
98. Amann, M., et al., *Somatosensory feedback from the limbs exerts inhibitory influences on central neural drive during whole body endurance exercise*. *J Appl Physiol* (1985), 2008. **105**(6): p. 1714-24.
99. Amann, M., et al., *Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans*. *J Physiol*, 2011. **589**(Pt 21): p. 5299-309.
100. Ogoh, S., et al., *Baroreflex-mediated changes in cardiac output and vascular conductance in response to alterations in carotid sinus pressure during exercise in humans*. *J Physiol*, 2003. **550**(Pt 1): p. 317-24.
101. Collins, H.L., et al., *Carotid baroreflex pressor responses at rest and during exercise: cardiac output vs. regional vasoconstriction*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **280**(2): p. H642-8.
102. O'Leary, D.S., *Regional vascular resistance vs. conductance: which index for baroreflex responses?* *Am J Physiol*, 1991. **260**(2 Pt 2): p. H632-7.
103. Kim, J.K., et al., *Arterial baroreflex alters strength and mechanisms of muscle metaboreflex during dynamic exercise*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. **288**(3): p. H1374-80.
104. Ogoh, S., et al., *Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans*. *J Physiol*, 2005. **566**(Pt 2): p. 599-611.
105. Raven, P.B., P.J. Fadel, and S. Ogoh, *Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective*. *Exp Physiol*, 2006. **91**(1): p. 37-49.
106. Fadel, P.J. and P.B. Raven, *Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise*. *Exp Physiol*, 2012. **97**(1): p. 39-50.

107. Potts, J.T., et al., *Contraction-sensitive skeletal muscle afferents inhibit arterial baroreceptor signalling in the nucleus of the solitary tract: role of intrinsic GABA interneurons*. *Neuroscience*, 2003. **119**(1): p. 201-14.
108. McIlveen, S.A., S.G. Hayes, and M.P. Kaufman, *Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **280**(4): p. H1454-63.
109. Forster, H.V., P. Haouzi, and J.A. Dempsey, *Control of breathing during exercise*. *Compr Physiol*. **2**(1): p. 743-77.
110. Stickland, M.K., A.T. Lovering, and M.W. Eldridge, *Exercise-induced arteriovenous intrapulmonary shunting in dogs*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(3): p. 300-5.
111. Stickland, M.K., et al., *Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure*. *Circ Res*, 2007. **100**(9): p. 1371-8.
112. Band, D.M. and R.A. Linton, *The effect of potassium on carotid body chemoreceptor discharge in the anaesthetized cat*. *J Physiol*, 1986. **381**: p. 39-47.
113. Allen, A.M., *Angiotensin AT1 receptor-mediated excitation of rat carotid body chemoreceptor afferent activity*. *J Physiol*, 1998. **510 (Pt 3)**: p. 773-81.
114. Lahiri, S., M. Pokorski, and R.O. Davies, *Augmentation of carotid body chemoreceptor responses by isoproterenol in the cat*. *Respir Physiol*, 1981. **44**(3): p. 351-64.
115. McQueen, D.S. and J.A. Ribeiro, *Effect of adenosine on carotid chemoreceptor activity in the cat*. *Br J Pharmacol*, 1981. **74**(1): p. 129-36.
116. Ding, Y., et al., *Elevated mitochondrial superoxide contributes to enhanced chemoreflex in heart failure rabbits*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. **298**(2): p. R303-11.
117. McQueen, D.S. and C. Eyzaguirre, *Effects of temperature on carotid chemoreceptor and baroreceptor activity*. *J Neurophysiol*, 1974. **37**(6): p. 1287-96.
118. Matsukawa, K., et al., *Reflex stimulation of cardiac sympathetic nerve activity during static muscle contraction in cats*. *Am J Physiol*, 1994. **267**(2 Pt 2): p. H821-7.

119. Adreani, C.M., J.M. Hill, and M.P. Kaufman, *Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise*. J Appl Physiol (1985), 1997. **82**(6): p. 1811-7.
120. Kaufman, M.P., et al., *Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1983. **55**(1 Pt 1): p. 105-12.
121. Perini, R., et al., *Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1989. **58**(8): p. 879-83.
122. Arai, Y., et al., *Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H132-41.
123. Furlan, R., M. Pagani, and A. Malliani, *Effects of exercise and training on control of heart rate*. Cardiovasc Res, 1993. **27**(12): p. 2286-7.
124. Bernardi, L., et al., *Acute and persistent effects of a 46-kilometer wilderness trail run at altitude: cardiovascular autonomic modulation and baroreflexes*. Cardiovasc Res, 1997. **34**(2): p. 273-80.
125. Mourot, L., et al., *Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises*. Eur J Appl Physiol, 2004. **92**(4-5): p. 508-17.
126. Hautala, A., et al., *Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise*. Clin Physiol, 2001. **21**(2): p. 238-45.
127. Guiraud, T., et al., *High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure*. Med Sci Sports Exerc, 2013. **45**(10): p. 1861-7.
128. Sullivan, M.J., M.B. Higginbotham, and F.R. Cobb, *Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance*. Circulation, 1989. **79**(2): p. 324-9.
129. Rostagno, C., et al., *Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2000. **2**(3): p. 273-80.
130. Mancini, D. and K. Lietz, *Selection of cardiac transplantation candidates in 2010*. Circulation. **122**(2): p. 173-83.

131. Clark, A.L., P.A. Poole-Wilson, and A.J. Coats, *Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(5): p. 1092-102.
132. Sullivan, M.J. and F.R. Cobb, *Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure*. Chest, 1992. **101**(5 Suppl): p. 340S-346S.
133. Higginbotham, M.B., et al., *Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction*. Am J Cardiol, 1983. **51**(1): p. 52-60.
134. Minotti, J.R., et al., *Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance*. J Clin Invest, 1991. **88**(6): p. 2077-82.
135. Liang, C.S., et al., *Characteristics of peak aerobic capacity in symptomatic and asymptomatic subjects with left ventricular dysfunction. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators*. Am J Cardiol, 1992. **69**(14): p. 1207-11.
136. Drexler, H., et al., *Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure*. Circulation, 1992. **85**(5): p. 1751-9.
137. Anker, S.D., et al., *Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia*. Circulation, 1997. **96**(2): p. 526-34.
138. Anker, S.D. and S. von Haehling, *Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview*. Heart, 2004. **90**(4): p. 464-70.
139. Tzannis, G., et al., *Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state*. Curr Heart Fail Rep, 2014. **11**(1): p. 70-9.
140. Negrao, C.E., et al., *Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**(3): p. H1286-92.
141. Sterns, D.A., et al., *Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure*. Circulation, 1991. **84**(5): p. 2034-9.
142. Koba, S., I. Hisatome, and T. Watanabe, *Central command dysfunction in rats with heart failure is mediated by brain oxidative stress and normalized by exercise training*. J Physiol, 2014. **592**(Pt 17): p. 3917-31.

143. Chen, J.S., et al., *Baro- and ventricular reflexes in conscious dogs subjected to chronic tachycardia*. Am J Physiol, 1992. **263**(4 Pt 2): p. H1084-9.
144. Kim, J.K., et al., *Attenuated arterial baroreflex buffering of muscle metaboreflex in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **289**(6): p. H2416-23.
145. Sarullo, F.M., et al., *Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope*. Open Cardiovasc Med J, 2010. **4**: p. 127-34.
146. Cornelis, J., et al., *Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis*. Int J Cardiol, 2015. **182**: p. 476-86.
147. Hammond, R.L., et al., *Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **278**(3): p. H818-28.
148. O'Leary, D.S., et al., *Impaired muscle metaboreflex-induced increases in ventricular function in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **287**(6): p. H2612-8.
149. Ansoerge, E.J., et al., *Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(3): p. H1381-8.
150. Lee, A.P., et al., *Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function*. Circulation, 1979. **60**(7): p. 1519-26.
151. Conn, E.H., R.S. Williams, and A.G. Wallace, *Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function*. Am J Cardiol, 1982. **49**(2): p. 296-300.
152. Clark, A., *Exercise therapy in chronic heart failure. A novel management approach*. In Coats AJS. Controversies in the management of heart failure. London: Coats ed ed. 1997. p 157-171.
153. Convertino, V.A., *Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake*. Med Sci Sports Exerc, 1997. **29**(2): p. 191-6.

154. Convertino, V.A., D.J. Goldwater, and H. Sandler, *Bedrest-induced peak VO₂ reduction associated with age, gender, and aerobic capacity*. *Aviat Space Environ Med*, 1986. **57**(1): p. 17-22.
155. Hung, J., et al., *Mechanisms for decreased exercise capacity after bed rest in normal middle-aged men*. *Am J Cardiol*, 1983. **51**(2): p. 344-8.
156. Convertino, V., et al., *Cardiovascular responses to exercise in middle-aged men after 10 days of bedrest*. *Circulation*, 1982. **65**(1): p. 134-40.
157. Engelke, K.A. and V.A. Convertino, *Catecholamine response to maximal exercise following 16 days of simulated microgravity*. *Aviat Space Environ Med*, 1996. **67**(3): p. 243-7.
158. Crandall, C.G., et al., *Power spectral and time based analysis of heart rate variability following 15 days head-down bed rest*. *Aviat Space Environ Med*, 1994. **65**(12): p. 1105-9.
159. Hikida, R.S., et al., *Structural and metabolic characteristics of human skeletal muscle following 30 days of simulated microgravity*. *Aviat Space Environ Med*, 1989. **60**(7): p. 664-70.
160. Greenleaf, J.E. and S. Kozlowski, *Reduction in peak oxygen uptake after prolonged bed rest*. *Med Sci Sports Exerc*, 1982. **14**(6): p. 477-80.
161. Coyle, E.F., et al., *Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training*. *J Appl Physiol*, 1984. **57**(6): p. 1857-64.
162. Hunt, S.A., et al., *2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(15): p. e1-e90.
163. Hunt, S.A., *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(6): p. e1-82.

164. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1977-2016.
165. Piepoli, M.F., et al., *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. *Bmj*, 2004. **328**(7433): p. 189.
166. Davies, E.J., et al., *Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2010. **12**(7): p. 706-15.
167. O'Connor, C.M., et al., *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. *Jama*, 2009. **301**(14): p. 1439-50.
168. Belardinelli, R., et al., *10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(16): p. 1521-8.
169. Jette, M., et al., *Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function*. *Circulation*, 1991. **84**(4): p. 1561-7.
170. Keteyian, S.J., et al., *Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*, 1996. **124**(12): p. 1051-7.
171. McConnell, T.R., et al., *Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality of life*. *J Cardiopulm Rehabil*, 2003. **23**(1): p. 10-6.
172. Belardinelli, R., et al., *Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications*. *Circulation*, 1995. **91**(11): p. 2775-84.
173. Coats, A.J., et al., *Effects of physical training in chronic heart failure*. *Lancet*, 1990. **335**(8681): p. 63-6.

174. Davey, P., et al., *Ventilation in chronic heart failure: effects of physical training*. Br Heart J, 1992. **68**(5): p. 473-7.
175. Hambrecht, R., et al., *Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(6): p. 1239-49.
176. Kayanakis, J., E.P. E, and F. Aros, *Readaptation des malades en insuffisance cardiaque chronique. Effets immédiats et à moyen terme*. Presse-Med ed. Vol. 23:121-126. 1994.
177. Kavanagh, T., et al., *Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training*. Heart, 1996. **76**(1): p. 42-9.
178. Hambrecht, R., 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): p. 3095-101.
179. Sullivan, M.J., M.B. Higginbotham, and F.R. Cobb, *Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects*. Circulation, 1988. **78**(3): p. 506-15.
180. Coats, A.J., et al., *Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function*. Circulation, 1992. **85**(6): p. 2119-31.
181. Hambrecht, R., et al., *Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Circulation, 1998. **98**(24): p. 2709-15.
182. Hornig, B., V. Maier, and H. Drexler, *Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure*. Circulation, 1996. **93**(2): p. 210-4.
183. Piepoli, M., et al., *Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 940-52.

184. Kiilavuori, K., et al., *Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure*. Chest, 1996. **110**(4): p. 985-91.
185. Barlow, C.W., et al., *Effect of heart failure and physical training on the acute ventilatory response to hypoxia at rest and during exercise*. Respiration, 1997. **64**(2): p. 131-7.
186. Barlow, C.W., et al., *Effect of physical training on exercise-induced hyperkalemia in chronic heart failure. Relation with ventilation and catecholamines*. Circulation, 1994. **89**(3): p. 1144-52.
187. Gielen, S., et al., *Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 861-8.
188. Hambrecht, R., et al., *Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(5): p. 1067-73.
189. Piepoli, M.F., et al., *Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Eur J Heart Fail, 2011. **13**(4): p. 347-57.
190. Vanhees, L., et al., *Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III)*. Eur J Prev Cardiol, 2012. **19**(6): p. 1333-56.
191. Meyer, K., et al., *Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures*. Med Sci Sports Exerc, 1997. **29**(3): p. 306-12.
192. Guiraud, T., et al., *High-intensity interval training in cardiac rehabilitation*. Sports Med, 2012. **42**(7): p. 587-605.
193. Haykowsky, M.J., et al., *Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions*. Am J Cardiol, 2013. **111**(10): p. 1466-9.

194. Wisloff, U., et al., *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study*. *Circulation*, 2007. **115**(24): p. 3086-94.
195. Guiraud, T., et al., *Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease*. *Eur J Appl Physiol*, 2010. **108**(4): p. 733-40.
196. Meyer, P., et al., *High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization*. *J Card Fail*, 2012. **18**(2): p. 126-33.
197. Normandin, E., et al., *Acute responses to intermittent and continuous exercise in heart failure patients*. *Can J Cardiol*, 2013. **29**(4): p. 466-71.
198. Roveda, F., *The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(5): p. 854-860.
199. Fraga, R., *Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol*. *European Journal of Heart Failure* 2007. **9**: p. 630-636.
200. de Mello Franco, F.G., et al., *Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2006. **8**(8): p. 851-5.
201. Kiilavuori, K., et al., *Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability*. *Eur Heart J*, 1995. **16**(4): p. 490-5.
202. Radaelli, A., et al., *Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure*. *Clin Sci (Lond)*, 1996. **91 Suppl**: p. 92-4.
203. Patel, K.P. and H. Zheng, *Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012. **302**(3): p. H527-37.
204. Liu, J.L., et al., *Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II*. *Circulation*, 2000. **102**(15): p. 1854-62.
205. Zheng, H., et al., *Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. **288**(5): p. H2332-41.

206. Mueller, P.J. and E.M. Hasser, *Putative role of the NTS in alterations in neural control of the circulation following exercise training in rats*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006. **290**(2): p. R383-92.
207. Mueller, P.J., *Exercise training attenuates increases in lumbar sympathetic nerve activity produced by stimulation of the rostral ventrolateral medulla*. J Appl Physiol (1985), 2007. **102**(2): p. 803-13.
208. Leosco, D., et al., *Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart*. Cardiovasc Res, 2008. **78**(2): p. 385-94.
209. de Waard, M.C., et al., *Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction*. Circ Res, 2007. **100**(7): p. 1079-88.
210. Rengo, G., et al., *Adrenal GRK2 lowering is an underlying mechanism for the beneficial sympathetic effects of exercise training in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010. **298**(6): p. H2032-8.
211. Delagardelle, C. and P. Feiereisen, *Strength training for patients with chronic heart failure*. Eur J Appl Physiol, 2005. **41**(1): p. 57-65.
212. Ray, C.A. and D.I. Carrasco, *Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **279**(1): p. H245-9.
213. Carter, J.R., et al., *Strength training reduces arterial blood pressure but not sympathetic neural activity in young normotensive subjects*. J Appl Physiol, 2003. **94**(6): p. 2212-6.
214. Saito, M., S. Iwase, and T. Hachiya, *Resistance exercise training enhances sympathetic nerve activity during fatigue-inducing isometric handgrip trials*. Eur J Appl Physiol, 2009. **105**(2): p. 225-34.
215. Meyer, F.J., et al., *Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance*. Circulation, 2001. **103**(17): p. 2153-8.

216. Frankenstein, L., et al., *Validity, prognostic value and optimal cutoff of respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(4): p. 424-9.
217. Hill, J.M., *Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue.* Brain Res, 2000. **856**(1-2): p. 240-4.
218. Ribeiro, J.P., et al., *Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure.* Curr Heart Fail Rep, 2009. **6**(2): p. 95-101.
219. Mancini, D.M., et al., *Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy.* J Am Coll Cardiol, 1991. **18**(2): p. 492-8.
220. Olson, T.P., et al., *Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure.* J Physiol, 2010. **588**(Pt 13): p. 2487-501.
221. Borghi-Silva, A., et al., *Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. **294**(6): p. H2465-72.
222. Cowie, M.R., et al., *Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure.* Eur J Heart Fail, 2015. **15**(8): p. 937-43.
223. Mancini, D.M., et al., *Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure.* Circulation, 1995. **91**(2): p. 320-9.
224. Bosnak-Guclu, M., et al., *Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure.* Respir Med, 2011. **105**(11): p. 1671-81.
225. Dall'Ago, P., et al., *Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 757-63.
226. Howie-Esquivel, J., et al., *Yoga in heart failure patients: a pilot study.* J Card Fail, 2010. **16**(9): p. 742-9.

227. Pan, L., et al., *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. **15**(3): p. 316-23.
228. Curiati, J.A., et al., *Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study*. J Altern Complement Med, 2005. **11**(3): p. 465-72.
229. Roques, C., *physiotherapy and electrotherapy*, in *Traité de médecine physique et de réadaptation*, Flammarion-Médecines-sciences, Editor. 1998: Paris. p. 243-255.
230. Pette, D., *Plasticity in skeletal, cardiac and smooth Muscle. Historical perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle*. j appl. Physiology, 2001. **90**: p. 1119-1124.
231. Cabric, M., H.J. Appell, and A. Resic, *Fine structural changes in electrostimulated human skeletal muscle. Evidence for predominant effects on fast muscle fibres*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1988. **57**(1): p. 1-5.
232. Munsat, T.L., D. McNeal, and R. Waters, *Effects of nerve stimulation on human muscle*. Arch Neurol, 1976. **33**(9): p. 608-17.
233. Deley, G., et al., *Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2005. **12**(3): p. 226-33.
234. Harris, S., et al., *A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 871-8.
235. Karavidas, A.I., et al., *Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. **13**(4): p. 592-7.
236. Dobsak, P., et al., *Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure*. Circ J, 2006. **70**(1): p. 75-82.

237. Nuhr, M.J., et al., *Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure*. Eur Heart J, 2004. **25**(2): p. 136-43.
238. Quittan, M., et al., *Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial*. Am J Phys Med Rehabil, 2001. **80**(3): p. 206-14; quiz 215-6, 224.
239. Quittan, M., et al., *Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation*. Artif Organs, 1999. **23**(5): p. 432-5.
240. Fisher, W.J. and M.J. White, *Training-induced adaptations in the central command and peripheral reflex components of the pressor response to isometric exercise of the human triceps surae*. J Physiol, 1999. **520 Pt 2**: p. 621-8.
241. Padley, J.R., et al., *Central command regulation of circulatory function mediated by descending pontine cholinergic inputs to sympathoexcitatory rostral ventrolateral medulla neurons*. Circ Res, 2007. **100**(2): p. 284-91.
242. Molina, P.E., *Stress-specific opioid modulation of haemodynamic counter-regulation*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002. **29**(3): p. 248-53.
243. Vance, C.G.T., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies reduces primary hyperalgesia in rats with joint inflammation in a time-dependent manner*. Physical therapy, 2007. **87**(1): p. 44-51.
244. Kalra, A., M.O. Urban, and K.A. Sluka, *Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. **298**(1): p. 257-63.
245. Radhakrishnan, R. and K.A. Sluka, *Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats*. Neuropharmacology, 2003. **45**(8): p. 1111-9.
246. Vieira, P.J., et al., *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects*. Eur J Appl Physiol, 2012. **112**(4): p. 1327-34.

247. Wu, M., B. Linderoth, and R.D. Foreman, *Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies*. *Auton Neurosci*, 2008. **138**(1-2): p. 9-23.
248. Loubser, P.G., et al., *Effects of unilateral, low-frequency, neuromuscular stimulation on superficial circulation in lower extremities of patients with peripheral vascular disease*. *Med Instrum*, 1988. **22**(2): p. 82-7.
249. Brignole, M., et al., *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(29): p. 2281-329.
250. Alonso, C., et al., *Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate variability in patients with chronic systolic heart failure and intraventricular conduction delay*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(9): p. 1144-7.
251. Fantoni, C., et al., *Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(10): p. 1875-82.
252. Hamdan, M.H., et al., *Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction*. *Circulation*, 2000. **102**(9): p. 1027-32.
253. Hamdan, M.H., et al., *Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(9): p. 1047-51.
254. Cundrle, I., Jr., et al., *Modulation of Ventilatory Reflex Control by Cardiac Resynchronization Therapy*. *J Card Fail*, 2015.
255. Conraads, V.M., et al., *Physical activity measured with implanted devices predicts patient outcome in chronic heart failure*. *Circ Heart Fail*. **7**(2): p. 279-87.

256. Penry, J.K. and J.C. Dean, *Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results*. *Epilepsia*, 1990. **31 Suppl 2**: p. S40-3.
257. Mortara, A., et al., *Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications*. *Circulation*, 1997. **96**(10): p. 3450-8.
258. Adamson, P.B., et al., *Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device*. *Circulation*, 2004. **110**(16): p. 2389-94.
259. De Ferrari, G.M., et al., *Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2010. **32**(7): p. 847-55.
260. Saku, K., et al., *Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity*. *Physiol Rep*, 2014. **2**(9).
261. Li, M., et al., *Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats*. *Circulation*, 2004. **109**(1): p. 120-4.
262. Ando, M., et al., *Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein*. *Circulation*, 2005. **112**(2): p. 164-70.
263. Zannad, F., et al., *Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(7): p. 425-33.
264. Zucker, I.H., et al., *Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure*. *Hypertension*, 2007. **50**(5): p. 904-10.
265. Mannheimer, C., L.E. Augustinsson, and T. Eliasson, *[Spinal cord stimulation in severe angina pectoris. Reduced ischemia and increased quality of life]*. *Lakartidningen*, 1994. **91**(37): p. 3257-61.
266. Cook, A.W., et al., *Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots*. *N Y State J Med*, 1976. **76**(3): p. 366-8.

267. Lopshire, J.C., et al., *Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model*. *Circulation*, 2009. **120**(4): p. 286-94.
268. Brandt, M.C., et al., *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. **59**(10): p. 901-9.
269. Davies, J.E., et al., *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study*. *Int J Cardiol*, 2013. **162**(3): p. 189-92.
270. Singh, J.P., J. Kandala, and A.J. Camm, *Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(2): p. 77-85.
271. Baccelli, G., et al., *The exercise pressor reflex and changes in radial arterial pressure and heart rate during walking in patients with arteriosclerosis obliterans*. *Angiology*, 1999. **50**(5): p. 361-74.
272. Bakke, E.F., et al., *Blood pressure in patients with intermittent claudication increases continuously during walking*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007. **33**(1): p. 20-5.
273. Stone, A.J. and M.P. Kaufman, *The exercise pressor reflex and peripheral artery disease*. *Auton Neurosci*. **188C**: p. 69-73.
274. Leal, A.K., et al., *Peripheral delta-opioid receptors attenuate the exercise pressor reflex*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013. **305**(8): p. H1246-55.

TITLE: MODULATION OF THE CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM BY NON PHARMACOLOGICAL TREATMENT: APPLICATION IN SYSTOLIC CHRONIC HEART FAILURE AND PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE.

SUMMARY

The management of cardiovascular disease is to fight against abnormal heart autonomic nervous system (ANS) by restoring sympatho-vagal balance with the help of pharmacological or non-pharmacological means. We have shown that intermittent exercise (IE) in patients with chronic heart failure (CHF) allowed to increase the vagal tone. The IE was more effective than continuous exercise for reducing arrhythmias. In a second work we have shown that electrical muscle stimulation of the lower limbs in CHF reduced sympathetic tone related to stimulation of afferents. In peripheral arterial disease (PAD) finally, we showed that the sensitive electrostimulation of lower limbs improved the walking distance via potentially sympatho-inhibitor mechanisms.

AUTEUR : MARC LABRUNEE

TITRE : MODULATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME PAR LES TECHNIQUES NON PHARMACOLOGIQUES : APPLICATION DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE SYSTOLIQUE ET L'ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS.

DIRECTEUR DE THESE : Pr Atul PATHAK

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : TOULOUSE, LE 21/09/2015

La prise en charge des maladies cardiovasculaires vise à lutter contre les anomalies du système nerveux autonome cardiaque (SNA) en restaurant la balance sympatho-vagale avec l'aide de moyens pharmacologiques ou non pharmacologiques. Nous avons montré que l'exercice physique intermittent (EI) chez l'insuffisant cardiaque chronique (IC) permettait de majorer le tonus vagal. L'EI était plus efficace que l'exercice continu pour obtenir une réduction des arythmies. Dans un deuxième travail nous avons montré que l'électrostimulation musculaire des membres inférieurs chez l'IC permettait de réduire le tonus sympathique en lien avec une stimulation des afférences. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) enfin, nous montrons que l'électrostimulation sensitive des membres inférieurs permettait d'améliorer la distance de marche via des mécanismes potentiellement sympatho-inhibiteur.

MOTS-CLES : insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, exercice, système nerveux autonome

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : ED BSB PHYSIOPATHOLOGIE

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : INSERM U1048 Equipe 8 ; I2MC
Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires 1 avenue Jean Poulhès BP 84225 - 31432
Toulouse Cedex 4